FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THÈSE

N° 336

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain, Michel JEAN

Né le 19 Mai 1939 à GUÉRIGNY (Nièvre)

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE TOXICOLOGIQUE DES AMINES ALIPHATIQUES

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0050

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain, Michel JEAN

Né le 19 mai 1939 à Guérigny (Nièvre)

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

ETUDE TOXICOLOGIQUE DES AMINES ALIPHATIQUES

-:-

Président : Monsieur M. GAULTIER (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.), DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M), LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN — Georges BROUET

1er assesseur — Daniel BARGETON
2e assesseur — Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
	HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J)
à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
	DESGREZ (P)
	POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F)
	HARTMANN (L)
Biophysique médicale	BUGNARD (L)
	DJOURNO (A)
	DOGNON (A)

MM.

Biophysique médicale	
à titre personnel	KELLERSHOHN (L)
- -	GOUGEROT (L)
- -	ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R) / TUCHMANN- / DUPLESSIS (H)
à titre personnel	RACADOT (J)
Microbiologie	FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P)
à titre personnel	BARBIER (P)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
à titre personnel	LOEPER (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R) / LECHAT (P)
Physiologie	BARGETON (D) / MALMEJAC (J) / PARROT (J)
à titre personnel	DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale	FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C)
Pathologie médicale	BUGE (A) / BRICAIRE (H) / CORNET (A) / HOUSSET (E) / LAROCHE (Cl.)

MM.

Pathologie médicale à titre personnel	AZERAD (E)
- -	BOUR (H)
- -	BROCARD (H)
- -	CAROLI (J)
- -	FACQUET (J)
- -	LAMBLING (A)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M)
- -	PERRAULT (M)
- -	SIGUIER (F)
- -	WORMS (R)
- -	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

MM.

Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie)		ANDRE (R)
-	-	BOUSSER (J)
-	-	DREYFUS (B)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Cochin	PEQUIGNOT (H)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G)
	-	CONTE (M)
	-	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)		DOMART (A)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y)
-	(Pitié)	RAMBERT (P)
-	(Rothschild)	WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch)
à titre personnel		GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J)
à titre personnel		RICHET (G)
-	-	CROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		MOZZICONACCI (P)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISSAUD (H)
à titre personnel		LESOBRE (R)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S)

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R)
à titre personnel ..... POLONOVSKI(Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... BROUET (G)
à titre personnel ..... KREIS (B)
- - ..... MEYER (A)

Clinique de rééducation motrice ..... GROSSIORD (A)

Electroradiologie ..... LEDOUX-LEBARD (M) / LEFEBVRE (J)

Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)
à titre personnel ..... FISCHGOLD (H)
- - ..... TUBIANA (M)
- - ..... CHERIGIE (E)

Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière) ..... SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal) GAULTIER (M)

2°- Chirurgie

Anesthésiologie ..... VOURC'H (G)

Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G) / KUSS (R) / N...

à titre personnel ..... RAMADIER (J)

Physiologie et pathologie obstétricales ..... MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale ..... MONSAINGEON(A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ..... DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H)
à titre personnel ..... BREHANT (J)

		MM.
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	-	BAUMANN (J)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	St-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales(Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis)		DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique(Cochin)		MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)		CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique(Enfants-Malades)		FEVRE (M)
à titre personnel		CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY(J)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)		MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
à titre personnel		LEBEAU (J.)

MM.

Clinique ophtalmologique (Cochin) ..... BREGEAT (P)
- - (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique
(Lariboisière) ..... AUBRY (M)
Clinique stomatologique
(Salpêtrière) ..... CERNEA (P)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie ..... GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique ..... GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie ..... CHRISTOL (D)
Bactériologie ..... LE MINOR (L)
Biochimie médicale ..... CARTIER (P)
GONNARD (P)
NORDMANN (J)
Chirurgie ..... CERBONNET (G)
Hématologie ..... BESSIS (M)
BILSKI-PASQUIER (G)
Hygiène ..... BLANCHER (G)
CORRE-HURST (Me L)
Médecine légale ..... CECCAL (P)
HADENGUE (A)
FOURNIER (E)
Médecine générale ..... AUSSANNAIRE (M)
Maladies infectieuses ..... DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie ..... TARDIEU (G)
Pédiatrie ..... ROSSIER (A)
Physique médicale ..... COURSAGET (J)
GREMY (F)
PELLERIN (P)
Physiologie ..... DURAND (J)
GIRARD (Fr.)
HUGELIN (A)
Stomatologie ..... CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie ..... SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J)
Pr.s.ch.

E - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	M. SALLIER (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN (A)
Conservateurs	Mme FORGET (F) Mlles DUMITRE (P), LAURENT(H),LE NOIR(G)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J) Mlles DUROZOY(M.F) ROBERGE (D), LE QUANG LINH (G), REUGE (M)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma FEMME

A tous les MIENS

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Michel GAULTIER

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin de l'Hôpital Fernand Widal

Hommage respectueux
et reconnaissant

Remerciements

à Monsieur le Docteur Georges SMAGGHE

Pour ses conseils et ses critiques

à Monsieur le Docteur André CAVIGNEAUX

à Monsieur le Professeur Agrégé Pierre L'EPEE

Pour leur aide

à Monsieur le Docteur Robert LONGUEVILLE

ETUDE TOXICOLOGIQUE

DES AMINES ALIPHATIQUES

-:-

E R R A T U M

p. 31 : Au lieu de Courtin et Truffert, lire :
Coutris et Truffert.

p. 42 : 2e colonne, 3e ligne, lire :
mg/kg (rats)

p. 57 : Lire, T.M.B.D.A.

$(CH_3)_2N\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH\left[N(CH_3)_2\right]\text{-}CH_3$

et triethylénediamine (T.E.D.)

$N(CH_2)_3N$

p. 91 : Lire :

Tetren :

$NH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}(NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2)_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$

p. 155 : Ligne 30, lire :
le groupement α-aminé
Ligne 38, lire :
tampon acéto-acétique à pH 5,5

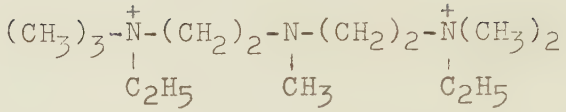
p. 163 : Pentaméthonium :

$(CH_3)_3\overset{+}{N}\text{-}(CH_2)_5\text{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3$

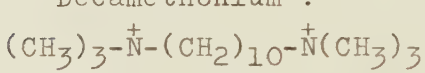
Hexaméthonium :

$(CH_3)_3\overset{+}{N}\text{-}(CH_2)_6\text{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3$

Azaméthonium :



Décaméthonium :



Ligne 9, après : faite à 625 m µ (57)

p. 168 : § 3 - ligne 3 : lire : irritation (et non mutation) et brûlures

3e ligne avant la fin de la page, lire : qui présentent une causticité très marquée

dernière ligne : ajouter après éthanolamines : (des produits de blanchiment,...)

INTRODUCTION

-:-

Les observations médicales portant sur les accidents provoqués par les amines aliphatiques sont relativement recentes. Il semble qu'un des premiers travaux analytiques complets chimique et toxicologique, qui leur ait eté consacré, soit celui de A. PETIT (1873) concernant la triméthylamine.

Au siècle dernier, elles étaient jugées tellement toxiques que leur utilisation était très restreinte.

La place qu'occupent les amines aliphatiques dans l'industrie chimique devient actuellement tres importante : leurs utilisations sont de plus en plus nombreuses tant dans le domaine purement chimique que dans le domaine pharmaceutique.

Le developpement industriel des amines aliphatiques a fait préciser au fil des années quelques nuisances dont les premières observations datent de moins d'un demi-siècle.

Le present travail a pour but de passer en revue les accidents dont les amines aliphatiques peuvent être rendues responsables dans l'environnement industriel ou simplement domestique.

Après avoir fait un rappel :

1. Des propriétés physico-chimiques des amines,
2. De leurs actions physio-pathologiques, l'étude de la pathologie humaine sera abordée.
   Cette étude comprendra :
3. Les accidents cutanés - Deux notions distinctes seront discernées :
   - les accidents orthoergiques
   - les accidents dits "allergiques" dont la connaissance est la plus importante du point de vue de la jurisprudence, car leur indemnisation n'est pas prevue ou pas résolue. Les notions d'allergie aux éthanolamines et aux éthylèneamines seront precisees.
4. Les accidents oculaires,
5. Les accidents respiratoires et leur aspect allergique,
6. Les signes cliniques accompagnant frequemment les lésions cutanées oculaires ou respiratoires.
   Une étude sera consacrée aux
7. Mesures propres à assurer la prévention des accidents provoqués par les amines aliphatiques.
8. Le problème de la reparation des affections provoquées sera évoqué

   Enfin,
9. Il sera traité de la toxicologie chimique et analytique des amines aliphatiques.

CHAPITRE 1

-:-

NOTIONS PHYSIQUES ET CHIMIQUES CONCERNANT LES AMINES ALIPHATIQUES EN RAPPORT AVEC LA PATHOLOGIE

-:-

Les amines aliphatiques sont des bases organiques qui resultent schématiquement du remplacement des atomes d'hydrogène de l'ammoniac par autant de radicaux hydrocarbonés monovalents.

Selon le nombre de substitutions à l'azote trivalent, les amines sont primaires, secondaires ou tertiaires.

A la valence cinq de l'azote, répondent les ammoniums quaternaires.

Selon le nombre de liaisons azotees substituées, se présentent :

1. Les monoamines : primaires, secondaires, tertiaires, non saturées et alicycliques contenant un seul atome d'azote par molecule.
2. Les polyamines contenant plusieurs atomes d'azote par molécule.
3. Les alcool-amines qui présentent sur la même chaine carbonée les fonctions aminés et alcools.

Les Monoamines.

La formule générale des amines primaires est :

$$R - NH_2$$

A deux ou trois liaisons de l'azote substituées par des radicaux carbones, correspondent les amines secondaires et tertiaires de formule $R - NH-R'$ $\quad R - \underset{\displaystyle R''}{\overset{\displaystyle |}{N}} - R'$

R - R' - R" pouvant être différents ou identiques

Exemple : Méthylamine $CH_3 - NH_2$ (amine primaire)

Diméthylamine $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \diagdown\!\diagup NH$ (amine secondaire)

Triméthylamine $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 - N \\ CH_3 \end{matrix}$ (amine tertiaire)

Les radicaux substitués appartiennent à la série aliphatique (grasse) ou aromatique. La fonction arylamine impose en general ses propriétés à une molécule, même possedant par ailleurs des substitutions aliphatiques. Il ne sera question, dans le present travail, que des amines aliphatiques, sans interférence de la fonction amine aromatique.

Dans une chaine hydrocarbonée aliphatique, le groupement $N \begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}$ peut être substitué sur tout atome de carbone portant un atome d'hydrogène. On peut donc obtenir un premier groupe d'isomères de position résultant de

la forme de la chaine et du point où s'est faite la substitution.

Il existera autant d'isomères de ce type que d'atomes d'hydrogène substitués et presentant une position différente.

On peut ainsi avoir un autre groupe ou même deux groupes d'isomères qui sont des isomères de compensation et qui résultent de la possibilité d'existence des amines secondaires et tertiaires :

- $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ Butylamine

- $CH_3-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ Méthyl-propylamine (secondaire)

$-CH_3-CH_2-N\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$ Diméthyl-éthylamine (tertiaire)

Les Diamines et les polyamines,

résultent de la présence dans la molecule de deux ou plusieurs fonctions amines.

Exemples : Ethylène-diamine $H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$

Propylène-diamine $NH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$

Les Amines-Alcool.

Les deux fonctions amine et alcool peuvent se trouver sur une même chaîne, mais une véritable fonction amine-alcool presente les groupements fonctionnels sur des atomes de carbone voisins. Ainsi, la fonction alcool peut être primaire, secondaire ou tertiaire ; il en est de même pour la fonction amine.

Les amines aliphatiques ne se rencontrent pas fréquemment dans les substances naturelles - certaines plantes en contiennent ; la Méthylamine existerait dans la Mercuriale, et la Triméthylamine, dans la fleur d'aubépine et le seigle ergoté.

D'autres amines ont pu être caractérisées dans les produits de putréfaction de substances azotées où elles se forment par décarboxylation des acides aminés :

- la triméthylamine, dans les poissons et coquillages avariés
- la putrescéine et la cadavérine, diamines aliphatiques en C_4 et en C_5 ont été isolées lors des putréfactions animales.

Par contre, la fonction amine est très répandue à l'état potentiel dans les corps à fonction complexe : acides amines, composés hétérocycliques, alcaloîdes ...

Les amines ont été observées ou obtenues par la distillation ou la pyrogénation d'un grand nombre de produits organiques : os, vinasse de betteraves, certains alcaloîdes comme la cafeine (base purique), la morphine, la creatine, etc.

Propriétés phyciques.

Les amines aliphatiques sont, en général, des liquides volatiles. Les trois Méthylamines sont gazeuses à la température ordinaire. Les termes élevés sont des solides.

Les premières amines, y compris les amines tertiaires, sont solubles dans l'eau en toutes proportions. La solubilite diminue à mesure que le poids moléculaire augmente ;

en effet, le groupement NH_2 est doué d'un caractère hydrophile expliquant la solubilité dans l'eau des premiers termes.

Avec l'allongement de la chaîne, apparaît progressivement une preponderance de la partie hydrophobe entraînant la diminution de la solubilite dans l'eau, mais une meilleure compatibilité avec les lipides.

Les amines sont généralement miscibles en toutes proportions à la plupart des solvants organiques.

La densité des amines aliphatiques est un peu supérieure à celle des carbures dont on obtient la formule en remplaçant la fonction aminée par CH_3.

Pour les premiers termes simples, elles dégagent une odeur ammoniacale qui, avec l'allongement de la chaîne, fait place à une odeur nauséabonde de saumure. Ceci est vrai des amines de la série normale, mais n'est plus vrai pour les amines plus complexes.

Le point d'ébullition des amines primaires est, en général, plus bas que celui des alcools correspondants.

La solubilité dans l'eau par la fonction azote ammoniacal, et la solubilité dans les lipides - par la prépondérance des radicaux aliphatiques substitués - sont des notions importantes pour la comprehension de l'action toxicologique des amines. Pour les amines qui comporteraient des noyaux aromatiques, le tableau se compliquerait de l'action physiologique propre à ces noyaux : la méthylaniline, par exemple, se comporterait beaucoup plus comme une arylamine que comme une alkylamine.

Methodes classiques d'obtention des Amines Aliphatiques.

1) L'ammoniaque reagit sur les halogénures d'alcoyle par substitutions successives, en donnant une amine primaire, puis secondaire et tertiaire. (Méthode d'Hofmann).

NH_3 --> CH_3NH_2 , HI ; $(CH_3)_2NH$,HI ;
$(CH_3)_3$ N, HI.

La réaction va jusqu'à la substitution des cinq valences de l'azote c'est-à-dire, à l'ammonium quaternaire halogéné : $(C_2H_5)_4NI$.

2) Les amines primaires, seules, sont obtenues par réaction du phtalimide potassique avec les iodures d'alkyle. L'alkylphtalimide obtenu est hydrolyse par l'hydrazine (méthode de Gabriel).

3) L'hydrogénation des molécules azotées à liaisons multiples conduit aux amines :

- réduction des dérivés nitres,
- réduction des nitriles (Methode de Sabatier et Senderens),
- réduction des oximes, des aldimines, etc...
- réduction des amides.

4) Méthodes de dégradation dont la plus connue est la reaction de degradation d'Hofmann. Une amide donne, par action du brome ou du chlore, puis d'un alcali, l'amine correspondant à un atome de carbone de moins.

Propriétés Chimiques des Amines Aliphatiques.

1) Propriétés communes aux trois classes

d'amines :

Ce sont les propriétés liées au doublet de l'Azote.

- Basicite : Les amines aliphatiques présentent toutes un caractère basique très marqué. Selon SUTTON, les amines primaires seraient des bases plus fortes que l'ammoniac ; les amines secondaires, plus faibles que les primaires, sont des bases plus fortes que les amines tertiaires. La basicité des amines décroit en général avec le nombre de carbones de la chaine.

Les diamines sont des bases fortes présentant les deux fonctions aminées, et leur basicite decroit de même avec l'accroissement de la chaîne hydrocarbonée.

Les alcool-amines sont, en général, des bases moins fortes que les amines non substituées correspondantes.

Le tableau suivant donne la valeur du pK des amines les plus usuelles (d'après SUTTON).

AMINE	pK		AMINE	pK	
Ammonium	9,564	à 15°C	n-Butylamine	10,61	à 25° C
Méthylamine	10,64		Di-n-Butylamine	11,31	
Diméthylamine	10,61		Tri-n-Butylamine	10,89	
Triméthylamine	10,71		Allylamine	9,53	
Ethylamine	10,75		Octylamine	10,65	
Diéthylamine	11,00		Cyclohexylamine	10,79	
Triéthylamine	10,74		Ethylènediamine	10,08	$pK_1 = 7$
n-Propylamine	10,59		Hexaméthylènediamine	11,11	$pK_2 = 10$
Di-n-Propylamine	10,91		Ethanolamine	9,41	
Isopropylamine	10,63		Diethanolamine	8,88	
Diisopropylamine	11,05		Triéthanolamine	7,77	

2) Propriétés des amines primaires :

Elles donnent, après reaction avec des aldéhydes et des cetones, des Imines : aldimines et cétimines.

3) Propriétés communes aux amines primaires et secondaires :

- Mobilité des hydrogènes fonctionnels remplaçables par des métaux : on obtient des dérivés metalliques instables.

- Action de l'acide nitreux :
  a) avec les amines primaires : celles-ci sont detruites et donnent l'alcool primaire correspondant,
  b) avec les amines secondaires : formation de dérives nitrosés jaunes
  c) les amines tertiaires ne réagissent pas

- Acylation par les chlorures d'acide transformant les amines primaires et secondaires en amides.

4) Propriétés des amines tertiaires :

Ces amines conduisent aux Ammoniums quaternaires par saturation des cinq liaisons azotées.

Les ammoniums quaternaires servent à la preparation de la choline, de l'Acétylcholine, des curarisants naturels.

Certains ammoniums quaternaires à longue chaîne sont des agents tensioactifs à propriétés moussantes, doués d'un pouvoir bactéricide très important : ce sont des savons cationiques.

5) Propriétés des Diamines aliphatiques :

- Les diamines solubles dans l'eau fournissent des sels en général bien cristallises.

- Les diamines qui possedent les deux groupements fonctionnels primaires sur le même atome de Carbone sont instables. Quand les deux fonctions sont à distance telle que la molécule peut se cycliser, les chlorhydrates chauffés perdent une molécule de chlorure d'ammonium, et il y a formation d'une amine cyclique.

- Le chlorhydrate de Tetraméthylènediamine donne le chlorhydrate de pyrolidine.

- Le chlorhydrate de Pentamethylènediamine donne le chlorhydrate de pipéridine.

Parmi ces diamines cyclisées il faut citer la Pipérazine (diéthylènediamine, diamine bisecondaire et cyclisée : corps cristallisé, déliquescent, fondant à 145 - 146°).

- Les diamines peuvent former avec les diacides, des produits de polycondensation, L'hexamethylènediamine reagit avec des acides gras pour donner des polypeptides de synthèse du type "Nylon".

6) Propriétés des Amino-alcools :

Ces substances, decouvertes par WURTZ en 1859, sont utilisées actuellement comme telles (inhibiteur de corrosion, antigels, par exemple), et comme réactifs en analyse et en synthèse organiques.

Elles ont pris de l'importance depuis que les derives immediats de plusieurs d'entre eux constituent des anesthésiques locaux :

L'ester para-amino benzoïque du Diéthylamino-éthanol constitue la Novocaïne, anesthésique local.

Le chlorhydrate de l'ester benzoylé du (Diméthylaminomethyl) Methyl Ethyl Carbinol, constitue la Stovaïne (FOURNEAU).

Le chlorhydrate de l'ester benzoïque du Di (Dimethylaminométhyl) Ethyl Carbinol constitue l'Alypine (Bayer), autre anesthésique local.

Les propriétés chimiques des amino-alcools, résultent de l'association des caractères des deux fonctions : formation de sels par le groupement basique, et d'esters par l'OH alcoolique.

La monoéthanolamine, ou Aminoéthanol, ou Colamine, est un liquide visqueux, hygroscopique.

La Diéthanolamine chauffée avec de l'acide sulfurique se déshydrate en Morpholine.

Il faut rapprocher des amino-alcools certaines molécules renfermant à la fois un OH alcoolique et une fonction Ammonium quaternaire.

Par exemple, la Choline, hydrate de

Triméthylammonium - ethanol est une base forte donnant des sels par sa fonction ammonium quaternaire (chlorure de choline), et donnant des esters par sa fonction alcool (acéthyl-choline).

Outre ses applications therapeutiques propres, c'est un constituant des lécithines,

résultant de l'union d'une molécule de glycérol avec deux molécules d'acide gras, et, d'autre part, avec une molécule d'acide phosphorique et une molécule de choline.

Utilisation des Amines Aliphatiques.

Il est rapporte que la Propylamine et la Triméthylamine ont été introduites en thérapeutique par le Professeur AWENARIUS, de SAINT-PETERSBOURG, vers 1854, pour traiter les malades atteints de rhumatisme articulaire aigu.

La propylamine qu'il employait était tirée de l'huile de foie de morue, dont douze litres donnait 1 once "d'alcaloïde".

Puis, elle fut utilisée, avec grand succès, aux U.S.A., par le Docteur JOHN, et en Belgique, pour traiter les rhumatisme infectieux.

En France, cette thérapeutique ne connut pas un grand succès, et il semble qu'elle n'ait été utilisée que par BEHIER, pour traiter les maladies de Bouillaud des enfants.

Actuellement, les amines aliphatiques sont très utilisees dans l'industrie, dans la synthèse de nombreuses substances :

- inhibiteurs de corrosion
- antioxydants,
- agents émulsifiants : émulsifiants antistatiques,
- catalyseurs (catalyseurs des polyuréthanes)
- agents tensio-actifs,
- accélérateurs de vulcanisation,
- fabrication de colorants,
- " d'insecticides
- " de fongicides,
- " de bactéricides.

Par exemple, la Triéthylamine sert :

1. dans la fabrication :
   - de sels d'ammonium quaternaires,
   - de produits pharmaceutiques,
   - d'agents neutralisants,
   - des résines échangeuses d'ions

Il semblait possible d'utiliser ces résines pour le traitement des eaux d'alimentation, car elles sont capables de former, avec les acides forts, des sels, par simple addition.

Malheureusement, ces résines auraient le défaut d'être plus ou moins empoisonnées par certains acides organiques, en particulier l'acide Humique (Courtin et Truffert).

2. comme catalyseur, comme anticoagulant du latex ... etc.

Les Amino-Alcools.

Les amino-alcools sont des produits des industries des charbonnages et des pétroles.

Les matières premières abondantes ainsi obtenues, comme l'ethanolamine ou la triéthanolamine sont utilisées dans diverses industries (tanneries, industries de fibres textiles, de la parfumerie) ou comme agents emulsionnants.

La triéthanolamine, par exemple, trouve son emploi comme agent de solubilisation, antigel, inhibiteur de corrosion, agent tensio-actif, comme humectant et comme réactif d'absorption des acides par l'épuration des gaz.

Les éthanolamines, et en particulier la diéthanolamine, sont utilisées dans la desulfuration du gaz de,Lacq.

L'oléate de monoéthanolamine est utilisé, en thérapeutique, pour le traitement sclérosant des varices. En thérapeutique d'urgence des brûlures cutanees provoquees par les acides forts, on a preconisé des lavages à l'aide d'une solution aqueuse à 5 % de triéthanolamine.

Les Amines dans l'Industrie des matières plastiques.

Dans le developpement des plastiques, depuis une trentaine d'années, il est fait appel en particulier aux produits de la pétrochimie ; par exemple pour les resines polyester, les dérivés des epichlorhydrines des glycols.

Ces résines liquides, comme les Araldites ou les Epikotes, très utilisées, sont solidifiées par l'adjonction d'agents durcisseurs ou "catalyseurs" qui contiennent presque toujours des amines aliphatiques, et qui, suivant leur nature, confèrent des proprietés spéciales au produit final obtenu.

Les amines aliphatiques utilisees comme agents durcisseurs sont, par exemple :
- la diethylène-amine
- la diethylène-triamine, ou durcisseur L 940, tres utilisee également comme durcisseur des peintures (Epikote 1 001) et des vernis,
- la triéthylène-amine,
- la triéthylène-tétramine, principal constituant du Durcisseur D 951,
- l'héxaméthylène-tetramine. Il est agrée par le Ministère de l'Agriculture (Circulaire 159 du 23.VI. 1950 - J.O. du 20.7.1950), comme durcisseur des enduits et vernis des récipients alimentaires,
- la triméthylhexaméthylène diamine (Epinoram 2244);

- l'Isophorone diamine (1 amino, 3 aminométhyl, 355 triméthyl cyclohexane) ou Epinoram 1 355.
- la diamine T ou Duromeen T. Amine aliphatique grasse extraite du suif,
- des polyamines aliphatiques (durcisseurs H.Y. 965 et H.Y. 964, H.Y. 983, HPA-HT 907),
- des amines aliphatiques saturées (Durcisseur 956)
- des résines de polyamine : Epinoram 362, totalement atoxique, elle constitue le durcisseur idéal des résines époxydes dans le cas d'utilisation en milieu solvant
- le Polyram 5 - durcisseur polyaminé à chaîne grasse utilisé seul ou en association avec la diéthylène-triamine.

Les resines, très employées dans de nombreuses applications, telles que :

- revêtements résistant aux agents corrosif,
- adhésifs permettant de véritables soudures (aéronautique),
- moulage : moulages de petites pièces (industries électriques), fabrication de moules,
- inclusions : le pouvoir isolant, très important, de ces résines, permet leur utilisation dans beaucoup de branches des industries électriques et electroniques,
- fabrication de matrices et d'outils (engrenages insonores),
- fabrication d'alliage avec d'autres résines,

donnent donc l'occasion d'employer ces catalyseurs, et ceux-ci posent un problème du point de vue prophylactique.

CHAPITRE II

-:-

ACTIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES DES AMINES ALIPHATIQUES SUR L'ANIMAL

-:-

De nombreux travaux expérimentaux ont été consacrés à la physiopathologie et à la toxicité des amines aliphatiques.

Les études, au siècle dernier, ont porté entre autres sur la cadavérine et la putrescéine, considerées comme très toxiques. Par déduction, les autres amines etaient aussi jugées dangereuses.

Des travaux de BARGER et DALE, en 1910, portant sur la pharmacologie des amines aliphatiques, mentionnent la parenté de groupement fonctionnel de celles-ci avec l'adrénaline ; par suite, une action sympathomimétique leur fut attribuée, par analogie. Si cette action s'est trouvée précisée par des travaux ultérieurs, certaines amines grasses présentent cependant une action parasympathomimetique ou au contraire ganglioplégique.

Enfin, d'autres amines possèdent un pouvoir histamino-libérateur et ont la propriété de potentialiser l'action de ce médiateur.

Ce chapitre comportera l'étude :

1. de la toxicité experimentale des amines aliphatiques,
2. de leurs effets physiologiques,
3. de leur métabolisme.

1. TOXICITE EXPERIMENTALE DES AMINES ALIPHATIQUES.

Plusieurs methodes ont été employées dans l'étude de la toxicité des différentes amines aliphatiques :

1. HANZLIK E.M., GORBATCHEV, SMYTH et co-auteurs ont cherché à determiner un parallelisme entre les propriétés physico-chimique des amines et leur toxicité.

2. D'autres auteurs ont consacré leurs travaux à l'étude de la toxicité d'amines bien déterminées : travaux de DEICHMANN et co-auteurs sur l'octadécylamine, expériences de GUZMANN et HART concernant les allylamines. Etudes de HANZLIK, sur la toxicite des butylamines ; de BRUEGER et HODES, sur les ethylamines, et de TREON, SMYTH et co-auteurs, sur les éthanolamines.

3. Enfin, les auteurs russes, O.G. VASILIEVA, N.M. MEZENTSEVA et V.V. KOUSTOV ont comparé les proprietés toxiques de la diéthylamine, la diméthylamine, la methylamine et la triéthylamine.

LOIT et collaborateurs, reprenant ces travaux, en 1964, ont cherché à élaborer une methode rapide de determination de la toxicité des amines aliphatiques, pour etablir une comparaison entre leurs modes d'action toxique.

La plupart des auteurs ont pratiqué leurs

recnerches toxicologiques experimentales sur de petits animaux de laboratoire : souris blanches, rats. Certains ont utilisé des cobayes, des lapins (SMYTH et CARPENTER), mais aussi des chiens (DEICHMANN) et des singes.

Ces études ont eu pour but commun :

- la détermination de la toxicité
  par voie digestive,
  par contact oculaire,
  par contact cutané,
  par voie respiratoire
- l'analyse des troubles du comportement,
- l'analyse des lésions anatomiques provoquées

1. L'étude de la toxicité par voie digestive a été faite en administrant par sonde gastrique des doses croissantes de produit pur ou dilué, à des lots de rats sélectionnés.
La dose léthale DL_{50} est évaluée par la méthode de THOMPSON, dérivée des tables de WEIL, après une période d'observation de 14 jours.

2. Les effets oculaires des amines sont évalués d'après le degré de la lésion cornéenne (opacite, nécrose, kératocone) provoqués par installation d'une goutte de produit pur ou dilué, à des concentrations variables dans l'oeil du lapin.

Les lésions oculaires produites sont classees suivant une échelle de valeurs de SMYTH et CARPENTER.

				Degré des lésions
"Stade" 1	0,5 ml de liquide pur	provoque une lesion	classée	de 0 à 1
"Stade" 2	0,005 ml de liquide pur	"	"	" 0 à 5
	0,02 ml de liquide pur	"		superieure à 5
"Stade" 6	solution à 40 %	"		supérieure à 5
	0,005 ml de liquide pur	"		supérieure à 5
"Stade" 8	solution à 5 %	"	"	de 0 à 5
	solution à 15 %	"		supérieure à 8
"Stade" 10	solution à 1 %	"		supérieure à 5

(Lésions oculaires provoquées par l'instillation d'une goutte dans l'oeil du lapin).

Les degrés des lésions correspondent :

- soit à une opacité cornéenne :
  . Inférieure à la moitié de la cornée 4
  . Supérieure à la moitié de la cornée 6

- soit à un Kératocone 6

- soit à une Nécrose cornéenne :
  . 5 % de la surface 1
  . 13 à 37 % de la surface 3
  . 63 à 87 % de la surface 5
  . 88 à 100 % de la surface 6

3. Toxicité par contact cutané.

SMYTH et CARPENTER l'ont etudiee sur le lapin.

Elle est évaluée de 1 à 10, selon le même principe que la toxicité oculaire, en fonction des lésions cutanées provoquees par le "patch-test" (mise en contact pendant 24 heures du produit, à des concentrations differentes, sur la peau rasée du lapin).

"Stade 1" :	Liquide pur	aucune réaction cutanée
"Stade 5" :	Liquide pur	érythème, oedème, nécrose cutanee légère ;
"Stade 6" :	Liquide pur) Solution 10%)	nécrose importante
"Stade 7" :	Solution à 1 %)	réaction cutanée
"Stade 8" :	Solution à 0,1 %)	à la limite de l'oedème
"Stade 10":	Solution à < 0,01 %)	

4. Toxicité respiratoire :

Les animaux enfermés dans une enceinte close respirent les vapeurs des produits volatiles à des concentrations croissantes, pendant une durée de temps donnée.

On détermine ainsi :

A. Le temps pendant lequel les animaux peuvent respirer des concentrations maximales de produits gazeux, sans que ceux-ci ne provoquent la mort des sujets.

B. Les effets de l'inhalation des toxiques à des concentrations croissantes, pendant une durée d'environ 4 heures.

Ces études toxicologiques experimentales font ressortir plusieurs caracteres communs aux amines aliphatiques :

1. Le contact des amines à l'état de liquide, solution ou vapeur, provoque des reactions d'irritation locale.

2. Pour la plupart des amines, une seule application cutanée du liquide pur entraîne une nécrose profonde.

3. Une seule goutte instillée dans l'oeil du lapin provoque des lésions cornéennes sévères, allant jusqu'à la destruction complete de l'oeil.

4. Per os, la toxicité des amines est très variable, de très faible à très forte.

5. L'inhalation de vapeurs concentrées provoque, des signes d'irritation et d'inflammation des voies respiratoires.

Selon les doses inhalées et la duree d'exposition, les symptômes sont différents :

- tout d'abord, sont observés des symptômes d'irritation des voies aériennes supérieures et de la trachee ;
- à des doses supérieures, il s'agit d'un syndrome bronchique inflammatoire et d'oedème pulmonaire.

6. Les sels des amines, administrés per os, sont moins actifs, la causticité étant diminuée, et la toxicité est plus ou moins atténuée

A l'état de solution, ces sels ne provoquent que des lésions cutanées et oculaires peu importantes (cf. travaux de FASSET).

TOXICITE RELATIVE DES AMINES A l'ETAT DE BASES ET DE CHLORURES EN SOLUTIONS AQUEUSES (d'après D.W. FASSET)

AMINES	BASE		CHLORURES	
	Dose létale DL50 - per os mq/kg (rats)	lésion oculaire Lapin 1 goutte	Dose létale DL50 - per os mg/kg (rats)	Lesion oculaire provoquée par 1 goutte (lapin)
Méthylamine	100 à 200 Sol. 40 %	Instantanee Sévère (40 %)	1600 à 3200 Sol. 40 %	lésion bénigne disparaissant en 24 h. (Sol. 40 %)
ETHYLAMINE	400 à 800 Sol. 70 %	Instantanee Sevère (40 %)	> 3 200 Sol. 10 %	Peu intense.Restitutio ad integrum en 14 jours (Sol.70 %)
PROPYLAMINE	200 à 400 Sol. 10 %	Instantanée Severe liquide pur	3200 à 6400 Sol. 25 %	Lésion bénigne disparaissant en 24 h.
n-BUTYLAMINE	200 à 400 Sol. 10 %	Instantanée Sévère Liquide pur	1600 à 3200 Sol. 10 %	Peu intense.Restitutio ad integrum en 14 jours
Ethylènediamine	700 à 1400 Sol. 85 %	Sévère Liquide pur	1600 à 3200 Sol. 10 %	Lésion bénigne.Restitutio ad integrum en 14 jours

Les caractères énoncés sont communs aux amines aliphatiques et constituent seulement un schéma. La symptomatologie relevee dans les observations experimentales est plus complexe, et varie selon les amines.

Les expériences ont montré que les amines ont un pouvoir de pénétration très important et qu'à la suite de lésions oculaires, cutanées ou digestives, localisées, des signes d'intoxication générale pouvaient survenir, traduisant la diffusion du toxique dans l'organisme.

Ainsi, LOIT et coll. envisagent la toxicité d'un certain nombre de monoamines primaires, secondaires et tertiaires, tant par voie respiratoire que digestive, cutanee et sous-cutanée, et se sont attachés principalement aux effets de leur diffusion dans l'organisme.

Lors de l'inhalation de vapeurs d'amines volatiles, l'effet irritatif sur les voies aériennes supérieures, de même que le syndrome bronchique avec oedème sont vite dépassés et les symptômes d'une action toxique plus profonde apparaissent :

- une excitation motrice survient : les animaux sont inquiets, se grattent le museau avec les pattes, la queue devient rigide, et des paralysies loco-motrices apparaissent.

- pour des concentrations supérieures, une hyperémie des extrémités et de la queue apparaît, suivie de convulsions et de la mort. L'autopsie montre des lésions diffuses, aussi bien pulmonaires, qu'hépatiques ou rénales.

Après introduction des amines par voie digestive ou par voie sous-cutanée, le tableau observé est à peu près le même que celui de l'intoxication par inhalation.

L'action excitatrice se traduit par une agitation marquée, puis, pour des concentrations d'amines plus importantes, apparaissent des spasmes ; les sujets se couchent sur le côté, et la mort survient peu après.

Les problèmes de la pénétration de la substance à travers la peau a été étudié, par exemple, en immobilisant des souris, la queue introduite dans un tube à essai rempli de l'amine étudiée. Le contact est maintenu pendant deux heures, et le temps de survie des animaux est considéré au bout de cinq jours. Dès l'immersion de la queue dans la substance, les souris présentent des signes d'irritation locale. Une hyperémie de la queue apparaît au bout de 15 à 50 minutes, puis celle-ci prend une teinte violette.

L'immersion de la queue dans la butylamine, l'amylamine, l'octylamine, la nonylamine, la dioctylamine, provoque sa nécrose au bout d'un laps de temps variable (24 heures à 3 jours), chez les souris survivantes. La diethylamine entraîne la mort des souris au bout de 24 heures. Seule, la trioctylamine s'est avérée sans action, tant au point de vue local que général. Les autopsies des animaux et les études anatomo-pathologiques ont permis d'observer que la plupart des amines provoquent des lésions viscérales.

Des lapins exposés à des concentrations de vapeurs de 100 parties par million d'ethylamine, de diéthylamine et de triéthylamine présentent des oedèmes pulmonaires hémorragiques parfois des bronchopneumonies, mais aussi des

néphrites et des lésions de dégénérescence hépatique. A la même concentration, la triéthylamine provoque des lésions cardiaques irréversibles qui ne se voient que très rarement après inhalation de vapeurs d'ethylamine ou de diethylamine.

Des rats exposés de façon répétée à des concentrations de vapeurs d'éthylènediamine de l'ordre de 48 parties par million présentent les mêmes lésions viscérales, alors que l'exposition à des concentrations de vapeurs d'éthylènediamine moins importantes (225 parties par million et 132 parties par million) provoquent des lesions beaucoup moins importantes.

Les vapeurs de monoallyl, diallyl, triallylamine ainsi que la bis(2-éthyl hexyl) allylamine produisent des lésions myocardiques chez les rats et les lapins exposés : les lésions vasculaires precèdent les lésions musculaires et aboutissent à une dégénérescence myocardique. Les travaux expérimentaux de GUZMAN et collaborateurs ont montré que ces lésions se limitent aux vaisseaux du myocarde et n'intéressent pas l'aorte ou les autres vaisseaux.

Des expositions brèves à de faibles concentrations de vapeurs d'allylamine peuvent provoquer cette atteinte myocardique, mais elle varie selon les animaux et les espèces et paraît être aggravée par les stress, quels qu'ils soient. Quand les lésions myocardiques sont etendues, des perturbations des tracés électrocardiographiques apparaissent et en particulier une surélévation du segment ST. Il ne semble pas que d'autres amines que les allylamines puissent provoquer des lesions du myocarde.

Des injections de solution d'allylamine dans l'artère renale du chien provoquent, dans

certains cas, des lésions artérielles ressemblant etrangement à celles que l'on rencontre chez l'homme lors des hypertensions d'origine rénale. L'artère rénale présente, sur la surface endothéliale des plages de nécrose et des zones remaniées où se forment des thrombus aboutissant à des lésions d'athérosclérose et à la réduction du flux sanguin. La lésion initiale est caractérisée par une nécrose de l'endothélium et de la partie superficielle de l'intima ; elle est suivie par la destruction partielle de la tunique élastique et par une réaction fibroblastique. A un stade ultérieur, la réaction fibroblastique se poursuit et la prolifération des thrombus aboutit à l'obturation complète des vaisseaux rénaux.

Cette technique permet l'étude expérimentale de l'hypertension artérielle d'origine rénale. TABOR et ROSENTHAL ont montre que la spermine (bis-Diamino-propyl tétra méthylène diamine)(NN'-bis-3-aminopropyl putrescine) possède un haut pouvoir néphrotoxique et provoque une proteinurie avec des lésions tubulaires importantes.

L'éthylènediamine, l'ethylèneimine, la 1,3 diamino-propane et la propylènediamine provoquent egalement des lésions rénales, mais à un degré moindre.

Les monoamines (C_1 à C_{10}), les diamines de C_4 à C_{10}, la diéthylènetriamine, la triéthylènetétramine, et la tétraéthylènepentamine ne semblent pas toxiques pour le rein.

En rapport avec l'industrie des matières plastiques, une étude complète de la toxicologie de l'Araldite D (1) et du durcisseur

---

(1) L'araldite non catalysée ne présente pas de fonction amine, mais des fonctions épi-

951, triéthylène tetramine (T.A.T.) a été effectuée : sur la region dorsale des animaux rasés, 5 decigrammes des produits sont appliqués, tous les jours, par badigeonnage : la toxicité de la triéthylène tétramine s'est révélée être beaucoup plus grande que celle de l'Araldite. En effet, la T.A.T. provoque, en moyenne, la mort des animaux, au bout de deux jours alors que l'Araldite provoque en moyenne, la mort des animaux, au bout de 7 jours.

Les examens histologiques ont montré l'existence de lésions locales, mais aussi générales, beaucoup plus importantes chez les animaux ayant été intoxiqués par la T.A.T. que chez les autres animaux.

Animaux intoxiqués par la Tetra-éthylène-tétramine :

- La peau presente une hyperpigmentation. Il existe une collagénose massive avec des plages de necrose. Le tissu conjonctif a un aspect scléreux. Le revêtement épithélial présente, par endroits, une hyperplasie d'allure papillomateuse.
- Les poumons sont le siège d'une alvéolite macrophagique en plages inégales, sans suppuration.
- La rate a un aspect congestif marqué avec des plages d'hémosiderose.
- Les reins montrent une turgescence des glomérules, dont certains présentent un aspect nécrotique.

L'épithélium des tubes est souvent atteint d'une desquamation comme on en rencontre dans certaines néphrites épithéliales toxiques.

... chlorhydrine.

- Le foie présente des capillaires tres dilatés. Il existe des plages d'hémosidérose, mais surtout une alteration des cellules hépatiques portant principalement sur les noyaux.
- La moëlle osseuse est riche en éléments parmi lesquels il existe un grand nombre de mégacaryocytes.

L'araldite D provoque seulement :

- Sur la peau : une hyperplasie épithéliale inconstante avec quelques aspects pseudo-papillomateux et une hyperpigmentation des éléments épithéliaux.
- Sur les poumons : un état d'oedème marqué du parenchyme pulmonaire avec nécrose de certaines parois alvéolaires et quelques bulles d'emphysème dans les cas les plus défavorables.
- Sur la rate : une évolution macrophagique dense avec de nombreuses plages d'hemosidérose et des elements inflammatoires surajoutés.
- Sur le rein : une dystrophie dégénérative de l'épithélium tubulaire avec foyer de nécrose corticale à caractère ischémique. Il y a oligo-anurie, protéinurie et déséquilibre ionique par élimination de potassium et rétention de sodium (PALLADE et all.)
- Aucune alteration des autres organes examinés.

Les phenomènes toxiques sont donc imputables surtout aux durcisseurs.

Ces études expérimentales montrent :

Que les toxicités aiguës orales, cutanées et oculaires des bases pluriaminées ne présen-

tent pas de modifications importantes, quelle que soit la longueur de la chaîne, sans doute parce qu'elles sont influencées en majeure partie par le traumatisme caustique variant peu d'un toxique à l'autre.

Mais il existe cependant des différences quantitatives dans les manifestations des propriétés toxiques.

Les experiences de LOIT montrent que, par voie respiratoire :

- l'amylamine est plus toxique que la butylamine,
- la dibutylamine est plus toxique que la diéthylamine,
- la triéthylamine est plus toxique que la diéthylamine,
- la dibutylamine est plus toxique que la butylamine,
- l'octylamine, la dihexylamine, la tributylamine sont sans effets.

La toxicité des amines inhalées, jugée d'après les concentrations, passe par un maximum avec l'augmentation du poids moléculaire de la substance, jusqu'à ce que l'on atteigne un homologue déterminé (loi de Richardson).

D'après les essais d'intoxication des animaux par inhalation, il semble que les amines aliphatiques suivent la loi de Richardson (travaux de LOIT et co-auteurs, de SMYTH et CARPENTER).

Les premiers termes des séries homologues, les méthylamines, n'obeissent vraisemblablement pas à cette loi car, dans les travaux de GORBATCHEV, elles se trouvent être plus toxiques que la butylamine.

Par voie digestive et par voie sous-cutanée, les variations de la toxicité des amines paraissent egalement répondre à une loi determinée.

Par voie gastrique, l'amylamine est l'amine primaire la plus toxique.

Dans la série des amines secondaires, la plus toxique est le terme moyen, la dihexylamine.

La toxicite per os augmente de façon très importante avec l'accroissement du poids moléculaire, pour les termes inférieurs des amines tertiaires, jusqu'à un maximum pour la trioctylamine, puis décroit ensuite.

Par voie sous-cutanée, dans la série des amines primaires, la plus toxique est l'octylamine.

La dihexylamine est la plus toxique des amines secondaires.

Dans la série des amines tertiaires, la toxicité sous-cutanée croît depuis la triéthylamine jusqu'à la tributylamine, puis diminue jusqu'à la trihexylamine et la trioctylamine à partir desquelles elle tend à devenir nulle.

Ainsi, la toxicité des amines, déterminée suivant les techniques d'injection sous-cutanée, et d'introduction dans l'estomac, augmente d'abord dans les séries primaires, secondaires et tertiaires avec l'accroissement du poids moléculaire. Elle atteint alors un maximum puis décroît ensuite.

Les diamines aliphatiques possèdent des propriétés toxiques du même type que les monoamines, et sont souvent plus dangereuses selon leur constitution.

Les alcool-amines pénètrent facilement le revêtement cutané et provoquent la mort des animaux à des doses moindres quand elles sont laissées en contact avec la peau, que lorsqu'elles sont absorbées per os. Il est cependant très difficile, dans ce cas, de discerner une augmentation de la toxicité de ces amines en fonction de leur poids moléculaire.

Un facteur important de l'action de l'amine est sa solubilité dans les liquides aqueux et dans les lipides. Celle-ci détermine, dans une large mesure, l'absorption de la substance, sa pénétration dans le circuit sanguin, et son transport vers le lieu d'action.

Les manifestations de résorption sont d'autant plus difficiles que la solubilité est plus faible. La résorption cesse d'être limitée quand la solubilité des substances est grande.

La toxicité des amines est liée à leur solubilité laquelle tend à diminuer avec l'accroissement du poids moleculaire au-delà d'un terme moyen.

En effet, l'étude de LOIT établit un lien entre une augmentation de la toxicité et l'accroissement du poids moléculaire ; au terme médian des séries homologues, correspond une toxicité maximale, puis celle-ci décroit.

Les phénomènes etudiés dans ce chapitre, en rapport avec une expérimentation sur l'animal ne visent que des lesions anatomo-pathologiques, ou une symptomatologie d'observation assez grossière. Des observations en médecine humaine qui vont suivre permettent de clarifier le mode d'action des substances étudiées.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES AMINES ALIPHATIQUES

Les etudes mentionnées au precédent chapitre résultent de l'expérimentation sur l'animal et portent avant tout sur la toxicologie générale des amines grasses. Qu'en est-il de l'action physiologique et pharmacologique de ces produits ; quel peut-être le mecanisme intime de leurs actions ? L'experimentation sur l'animal et des observations humaines vont apporter une réponse.

On a vu que BARGER et DALE ont observé que l'injection intra-veineuse de solution de chlorhydrates de certaines amines aliphatiques provoque chez les animaux de laboratoire une augmentation de la pression artérielle et aussi la contraction des muscles lisses, l'excitation des sécretions et une mydriase : ces amines presentent donc des propriètes sympathomimetiques.

D'autres auteurs, parmi lesquels HARTUNG, DUNKER, SWANSON et AHLQUIST complètèrent ces experiences sur l'animal et apportèrent des précisions nouvelles :

1. La réponse hypertensive augmente avec la longueur de la chaine de l'amine pour atteindre un maximum pour les homologues en C_6 .

2. L'action sympathomimetique decroit quand la chaine dépasse 7 carbones, mais l'action cardiaque augmente.

3. Les amines primaires ont une activité tensionnelle plus prononcée que les amines secondaires et tertiaires.

4. Les amines à chaines droites sont plus actives que les iso-homologues.

5. L'existence d'un 2e groupe amine dans une chaine diminue son activité.

L'activité sympathomimétique est maximale, quand un groupement aminé est substitué sur le deuxième carbone, c'est-à-dire en position β par rapport au groupement terminal

6. Quand les amines sont administrées à plusieurs reprises et à des intervalles rapprochés, il n'y a plus de vaso-constriction, mais vaso-dilatation.

7. Les injections d'amines à doses letales ou sublétales provoquent souvent des convulsions.

Parmi les amines aliphatiques les plus sympathomimétiques, sont à citer :

- l'isobutylamine (1 amino - 2 - méthylpropane)
- le 2 aminoheptane qui a, du reste, eté utilisé comme vaso-constricteur nasal. Le sulfate de 2 aminoheptane produit une poussee hypertensive importante, mais des injections répétees provoquent une vaso-dilatation.
- le 2 aminooctane
- les mono-, di- et tri-éthanolamines ont des propriétés sympathomimetiques marquees (SMYTH). Toutefois, BROWNING a signalé que la triéthanolamine pouvait être un vasodilatateur puissant.

En 1949, FREIS, STANTON, et MOISTER ont constate que certaines amines et en particulier le Diéthylaminoéthanol (D.E.A.E.) :

$$CH_2OH\text{-}CH_2 - N\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$$

possèdent des propriétés pharmacologiques très différentes.

Le diéthylaminoéthanol, produit de décomposition in vivo de la novocaïne, paraissait, en effet, avoir la propriété de reduire les tachycardies.

Des expérimentations humaines ont été entreprises : des sujets hypertendus et normotendus reçoivent des doses de 2 à 5 grammes de Diéthylaminoethanol par voie intra-veineuse :

1. en injection lente, une solution de Diéthylaminoéthanol à 0,5 % à la vitesse de 0,02 gramme/minute ;

2. en injection rapide, une solution à 10 % à la vitesse d'un gramme/minute.

Les doses de 5 grammes de Diethylaminoethanol en injection intra-veineuse rapide provoquent :
1. une baisse de la tension artérielle,
2. une hypotension orthostatique,
3. une bradycardie moderée.

Ces effets sont transitoires, car la tension arterielle, la bradycardie disparaissent au bout d'un délai d'une demie heure apres injection de la drogue.

Les effets sympathycolytiques et hypotensifs dependent de la grande concentration sanguine de la drogue, car celle-ci diffuse très rapidement, en dehors du flux sanguin.

Les injections intra-veineuses lentes de D. E.A.E. en solution diluee ne sont pas suivies de modifications cardio-vasculaires.

BYRON, B. CLARK et HELPERN injectent le D. E.A.E. par voie intra-veineuse à des chiens et à des chats anesthésiés. La drogue produit une hypotension rapide et inhibe les contractions de la membrane nyctitante lors de la stimulation pré-ganglionnaire, tandis que la stimulation post-ganglionnaire demeure pleinement effective. L'atropine ne modifie pas la réponse hypotensive de la D.E.A.E.

Chez le chien, J. et F. MERCIER ont montré que le D.E.A.E. et ses sels, les Chlorhydrates et Camphosulfonate, ainsi que certains esters : diacétique, diéthylacétique, isopropyl phénylacetique, diphénylacétique, et des sels ou esters d'autres amino-alcools, provoquent par voie intra-veineuse, chez le chien, une bradycardie, une hypotension et un accroissement du péristaltisme intestinal et peuvent inhiber, au niveau des synapses ganglionnaires, les effets gangliostimulants puis ganglioplégiques exerces par la Nicotine sur le coeur, la tension arterielle et l'intestin.

Ces substances provoquent une augmentation, en intensité et en durée, de l'effet hypertenseur de l'adrénaline, cependant que la bradycardie réflexe adrénalinique est supprimée.

Ils agissent donc comme la novocaïne et se comportent comme des inhibiteurs des synapses du système nerveux autonome, à la façon de la spartéine.

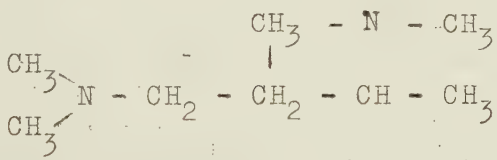
Ce sont donc des Acétylcholino compétitifs et des ganglioplégiques.

Les amines quaternaires ou bi-quaternaires, comme le tétra ethylammonium (etamon) $(C_2H_5)_4N$ (le Pendiomide) ou l'Hexaméthonium, sont des ganglioplégiques très connus. Mais les étu-

des experimentales ont permis de constater que certaines amines tertiaires possèdent aussi la proprieté de bloquer l'influx au niveau des ganglions et d'inhiber en particulier le ganglion cervical superieur commandant la membrane nyctitante du chat.

Ces amines sont des tris-dialkylamino alkyl amines et l'amine de ce groupe la plus active est la bis-diéthylamino éthyl diethylamino propylamine, encore appelée S.V. 2347.

Enfin, les etudes expérimentales de GOLDBERG et JOHNSON ont montré que la N,N,N', N'- Tetraméthyl-1,3-butanediamine (T.M.B.D.A.), formule :



et la triéthylènediamine (T.E.D.) :

$(CH_3)_2N-CH_2-CH_2-CH\ (N(CH_3)_2) - CH_3$

possèdent des propriétés pharmacologiques différentes.

L'inhalation, pendant 15 minutes, de vapeurs de T.M.B.D.A. provoque chez la souris une dilatation pupillaire très marquée (augmentation du diamètre de la pupille de 135 % par rapport au diamètre normal determiné par la méthode de GYEMERK (1959)) et une perte de l'accommodation. La mydriase observée s'accompagne d'une hypotension brusque et de courte durée et d'une modification de la respiration dont la fréquence et l'amplitude diminuent.

Toutes les voies d'absorption, respiratoire, transcutanée, intra-veineuse, produisent, du reste, ces mêmes réactions. Les épreuves car-

diovasculaires confirment le blocage du système parasympathique.

La T.M.B.D.A. provoque donc la dilatation pupillaire par blocage sélectif des ganglions parasympathiques qui commandent les muscles constricteurs. La T.M.B.D.A. est donc aussi un ganglioplegique.

La T.E.D. provoque, après injection intraveineuse à des doses adequates, une hypotension initiale transitoire, suivie par une poussee hypertensive importante et prolongée.

L'hypotension est selectivement inhibée par l'atropine. L'hypertension est supprimee par les ganglioplégiques, tels que l'hexamethonium $(CH_3)_2N\text{-}(CH_2)_6\text{-}N(CH_3)_3$, ou par les inhibiteurs du sympathique, tels que la tollazoline; elle est également diminuée après surrénalectomie. Le pouvoir hypertenseur de la T.E.D. est renforcé après action adrénolytique de fortes doses de réserpine.

La T.E.D. provoque la contraction de la membrane nyctitante du chat bloquee selectivement au prealable, par l'hexamethonium. La T.E.D. parait donc posséder les proprietes d'être cholinomimetique et de stimuler les ganglions sympathiques.

Les amines aliphatiques possèdent, par ailleurs, le pouvoir de provoquer la liberation d'histamine, et de potentialiser son action.

Les monoamines en injection intradermique, et en particulier la butylamine, l'octylamine, produisent sur la peau humaine la triple réaction cutanee de LEWIS ou reaction en cocarde :

- point rouge d'injection
- papule d'oedème blanche
- érythème rouge de vaso-dilatation.

Comme le composé 48/80, mélange de di, tri et tétramine provenant de la condensation du méthoxyphénylethylamine avec la formaldehyde, et utilisé comme réactif histamino liberateur par les pharmacologues (PATOU), elles augmentent la réactivité de la peau, après injection intra-dermique : notamment dans l'urticaire, les eczémas de sensibilisation, les allergies bactériennes, les lichenifications et, d'une façon generale, dans les dermatoses allergiques.

Selon la dose injectée, elles peuvent déclencher toute une pathologie allant du simple prurit au collapsus cardiaque. (LECONTE et CACCIALANZA).

Leurs actions peuvent être inhibées par les antihistaminiques et les corticoïdes (prednisolone).

Les amines qui possèdent le pouvoir histamino-libérateur allergisant le plus élevé répondent à la formule :

$C_nH_{2n+1}NH_2$, HCl où C = 10.

Les diamines à chaines droites montrent un pouvoir histamino-liberateur croissant, quand le nombre de leurs atomes de carbone est compris entre 6 et 14. Ce pouvoir est faible pour la tetramethylènediamine en C_4, mais est à son maximum pour la I,10 - decanediamine en C_{10}.

METABOLISME DES AMINES ALIPHATIQUES

-:-

Un certain nombre d'amines aliphatiques ont eté identifiees comme constituants normaux de l'urine des mammifères et de l'homme : la méthylamine, la diméthylamine, la triméthylamine, l'ethanolamine, l'éthylamine, l'isoamylamine aussi bien que les catécholamines (hydroxy-tyramine, norepinephrine), l'histamine, la pipéridine.

Selon RICHENBERGER l'homme excrète physiologiquement à peu près 10 mg d'azote par jour, provenant des alkylamines volatiles.

DAVIES a trouvé, par etude chromatographiques, que des echantillons d'urines de 24 heures pouvaient contenir jusqu'à 8 amines, aliphatiques ou pseudo-cyclisees.

Ces amines sont issues de la décarboxylation enzymatique, d'acides aminés par action bactérienne dans le tube digestif ; par exemple, la décarboxylation de l'Ornithine et de la Lysine, sous l'influencr d'enzyme bacterien (Escherichia coli ; Streptococcus faecalis ou des espèces, du genre clostridium) produit respectivement de la Putresceine et de la Cadavérine.

Au contraire, les enzymes nécessaires à la

décarboxylation de la sérine en ethanolamine proviennent des tissus animaux. Mais elles sont aussi les formes d'excrétion d'amines qui ne sont pas normalement présentes dans l'organisme.

La monoamine-oxydase et la diamine-oxydase (histaminase), particulièrement concentrées dans le foie, les reins et la muqueuse intestinale, jouent un très grand rôle dans la détoxication des amines anormalement presentes dans l'organisme, aussi bien que dans le métabolisme des amines substituées de grande importance pharmacologique.

La monoamine-oxydase catalyse la désamination des amines primaires, secondaires, et tertiaires, suivant la réaction générale :

$$2RCH_2\ NR'\ R'' + O_2 + 2H_2O \longrightarrow 2RCHO + 2NH_2R'R'' + H_2O_2$$

La diamino-oxydase desamine une extremité de la molécule :

$$R' - CH_2\ NH_2 + O_2 + H_2O \longrightarrow R'CHO + NH_3 + H_2O_2$$

Dans ces réactions, le sel ammoniacal éventuellement formé, est transformé en urée. Le peroxyde d'hydrogène est transforme par une catalase; l'aldéhyde formé est converti en acide carboxylique correspondant, par une aldéhyde oxydase.

La vitesse d'oxydation des monoamines est plus rapide pour les amines primaires que pour les amines secondaires.

Les amines tertiaires et les amines possédant des chaines collaterales sont plus lentement oxydées que les amines à chaines droites.

La vitesse d'oxydation varie avec le nombre des atomes de carbone de la chaine : la methylamine n'est pas complètement attaquée par la Monoamine-oxydase, alors que l'Ethylamine est oxydée par celle-ci.

La vitesse d'oxydation croit jusqu'à un maximum, quand les chaines ont cinq à six atomes de carbone, puis decroit avec l'augmentation du nombre des carbones.

Les composés qui possèdent des chaines très longues, comme l'octodécylamine, peuvent inhiber l'action enzymatique.

Dans le cas des diamines,

- les diamines aux chaines courtes sont oxydées par la diamine-oxydase,
- la putresceine est la plus rapidement oxydée.
- la vitesse decroit avec l'allongement de la chaine, jusqu'à un minimum aux alentours de C_{10}
- la monoamine-oxydase qui ne montre aucune affinité pour les diamines courtes, oxyde les chaines longues ayant un maximum de 13 groupes carbonés.
- Les amine-oxydases, bien que presentant une importance biologique considérable dans l'inactivation des amines, ne constituent pas les seules ressources du métabolisme.

La methylamine, par exemple, n'est pas oxydee par les amine-oxydases, mais est rapidement absorbee et excrétee dans les urines à des concentrations très faibles.

La triméthylamine est en partie métabolisee en ammoniaque, et, par consequent, en urée, mais elle est aussi oxydee par un enzyme spécifique, la triméthalamine-oxydase, en oxyde

tertiaire, stable (POLONOWSKY).

La cadavérine qui peut provenir, à l'état naturel, de la lysine, présente la propriété d'être cyclisee en pipéridine. L'administration per os de cadavérine au lapin, provoque une augmentation de l'excrétion normale de la pipéridine.

Enfin, de nombreuses autres amines, et en particulier les amines secondaires et tertiaires substituees, peuvent être métabolisées par desamination, ou par désalkylation, réalisee grâce à des systèmes enzymatiques differents situés, selon certaines hypothèses, dans les microsomes des cellules hepatiques.

CHAPITRE III

-:-

ACCIDENTS CUTANES PROVOQUES PAR LES AMINES ALIPHATIQUES

La place qui revient aux amines aliphatiques dans les affections cutanées industrielles doit être précisée ; elle est parfois d'importance difficile à déterminer.

Il faut distinguer :

1) Les lésions cutanées "par irritation primaire", dues aux actions physiques et chimiques des amines sur la peau. Elles constituent d'authentiques accidents du travail puisqu'ils proviennent "d'une action soudaine et brusque" suivie de l'apparition rapide, ou même immédiate, de la lésion.

Ces cas sont à déclarer en tant qu'accidents de travail.

2) Les "dermites" ou "eczémas".

Ces eczémas apparaissent chez certains sujets seulement, au bout d'un délai variable, à la suite de contacts répétés avec les amines aliphatiques.

Leur évolution est variable :

- ils disparaissent rapidement dans la plupart des cas, par cessation de l'exposition,

sans laisser de séquelles,
- ailleurs, ils peuvent prendre une allure extensive et persister, chez quelques uns, malgré la cessation de l'exposition
- enfin, après guérison, ils sont susceptibles de récidiver à l'occasion de nouvelles expositions à l'agent causal.

De tels eczémas ont été observés chez des ouvriers manipulant les amines aliphatiques seules ou associées à d'autres produits, et surtout dans l'industrie des résines synthétiques ou des taux de 50 à 67 % de lésions cutanées allergiques ont été rapportés dans l'effectif total du personnel au travail.

Ces observations posent le problème de savoir si les amines aliphatiques peuvent être considérées comme des allergènes, et par voie de conséquence, la question de l'indemnisation des malades au titre des maladies professionnelles.

Devant la fréquence des affections cutanées allergiques provoquées par la fabrication des matieres plastiques en particulier époxy, l'inscription aux tableaux des Maladies Professionnelles indemnisables des dérivés amines aliphatiques, principaux constituants des durcisseurs utilisés avec ces résines, avait été suggérée depuis longtemps.

Mais il est souvent malaisé de déterminer l'agent nocif susceptible d'être mis en évidence comme élément causal de la maladie professionnelle, conformément aux dispositions de l'article L. 496, 1er alinéa du Code de la Sécurité Sociale, et le terme "resine époxy" recouvre en fait un ensemble de produits complexes qui comprennent, sous des compositions variables, non seulement des résines, mais aussi, et surtout, les durcisseurs et les divers solvants.

C'est pourquoi il n'a pas été procédé à cette inscription surtout parce que l'indemnisation de l'allergie soulève des problèmes médico-administratifs très complexes.

Ceci a pour consequences :

- l'abstention des médecins en matière de déclaration des affections cutanées de nature allergique en rapport avec l'utilisation des amines ou des résines époxy, car elles ne sont pas considérées comme une maladie professionnelle,

- l'ignorance de la fréquence exacte de ces dermatoses dont les demandes d'indemnisation sont découragées d'avance,

- et la mauvaise volonté des malades qui refusent trop souvent les examens allergologiques.

Le service médical de la Caisse Primaire de la Sécurité Sociale de la Region Parisienne (Service du Docteur CAVIGNEAUX) a examiné, de 1960 à 1965, 63 ouvriers atteints de lesions cutanées en rapport avec la manipulation des amines aliphatiques :

- deux observations concernent des lesions orthoergiques,

- dans neuf cas, on peut invoquer un phénomène d'allergie aux amines seules, mais la nature exacte du produit incrimine est demeurée inconnue dans cinq cas,

- la manipulation de divers produits comprenant des amines aliphatiques a entraîné, dans sept cas, des reactions cutanees allergiques,

- quarante-trois observations concernent les résines époxydes et leurs durcisseurs dont le nom n'est pas précisé dans neuf cas.

Ailleurs, les durcisseurs utilisés sont, le plus souvent : le durcisseurs D. 951, mais aussi : les durcisseurs D. 950, D. 956, L. 940, H.Y. 964, H.Y. 965, H.Y. 983, les Epinoram 362 et 2 244, le Duromeen T., tous contenant des amines aliphatiques.

I. Les lésions par irritation primaire.

Ce sont les lésions cutanées par action physique ou chimique provoquées par le contact direct de la peau avec les amines à l'état de solutions ou de vapeurs.

Il est exceptionnel que des accidents cutanés soient observés parmi le personnel en contact avec les amines aliphatiques quand la fabrication ou la manipulation est faite en circuit fermé.

En dehors du contact accidentel (fuite d'une canalisation, fausse manoeuvre), un risque d'intoxication existe chez les ouvriers employés aux prelèvements et analyses en cours de fabrication.

Les accidents sont plus fréquents chez les utilisateurs des amines malgré des mesures de protection collective et individuelle.

Les lésions cutanées sont en relation avec l'action locale irritante des amines et ne se distinguent pas des brulûres par caustiques.

Cependant, après contact accidentel, la douleur ultérieure est souvent moins intense que ne le laisserait supposer la sévérité de

la brulûre.

L'etendue, la gravité et l'evolution des brulûres sont variables suivant les accidents et les amines en cause.

- Ce peut n'être qu'un simple érythème peu etendu et guerissant en quelques jours sans séquelle,

- C'est parfois l'aspect d'une dermite vésiculeuse,

- Ailleurs, les lésions cutanées se traduisent par un érythème, un oedème dermique s'accompagnant de phlyctènes et de plages nécrotiques plus ou moins superficielles.

- Parfois, les brûlures vont jusqu'à l'ulcération et donnent des cicatrices hypertrophiques du type chéloïde et rétractile.

L'évolution de ces lésions est généralement sans problème quand elles demeurent à l'abri des infections et des soins locaux intempestifs.

La littérature ne mentionne pas d'observations de brulûres corrosives étendues de la peau occasionnant des accidents généraux : phenomène de choc, syndrome humoral, urinaire, vasculaire.

Les mains, les avant-bras, la face sont le plus souvent atteints. Mais des brulûres des membres inférieurs, de l'abdomen, des organes génitaux ont été observées à la suite d'accidents où les amines avaient traversé les vetêments de travail, ou quand les vêtements mouillés avaient provoqué un contact prolongé.

Les amines sont très inégalement nocives pour la peau, mais elles provoquent toutes, à de rares exceptions près, des lésions cutanées :

- l'ethylènediamine, à l'état liquide, provoque des brulûres cutanees severes, mais ses vapeurs ne produisent que des érythèmes bénins.

- l'héxaméthylènediamine entrant dans la fabrication du nylon entraîne des dermites vésiculeuses des régions découvertes (MICHEL et PROST).

- l'application sur la peau, pendant une heure et demie, d'une gaze imbibée de monoéthanolamine provoque seulement une rougeur marquée avec une infiltration .

- une solution de diéthanolamine à 10 % entraîne un érythème ; des solutions plus concentrées font apparaître des brulûres plus profondes.

- la triéthanolamine en concentration de 0,5 à 3 % peut déjà provoquer des érythèmes cutanés (LOPOUKNOVA).

- la cyclohexylamine en solution à 25 % produit des brulûres cutanées (MALLETTE)

- les amylamines provoquent des brulûres profondes, ainsi que la butylamine ; mais cette dernière est considerée comme d'une totale inocuite par HANZLIK.

- au contraire, l'isopropylamine, tres volatile, ayant un point éclair et un point d'ébullition très bas rend nécessaires de grandes precautions lors de sa manipulation.

- l'exposition aux vapeurs de D.M.A. (diméthyl bétachloroéthylamine), outre des phénomènes généraux, entraîne le risque de brûlures cutanées sévères et même de lésions nécrotiques (quatre observations de WATROUS, MARTIN et SCHULZ).

Exemples :

- Christiane B..., 21 ans, employée à la préparation d'une amine aliphatique chlorée de formule voisine de la "Moutarde à l'Azote".

Lors de la filtration : éclaboussures au niveau du visage, du cou, des avant-bras.

Brulûres superficielles. Evolution sans problème.

- Djalifar B..., au cours du rangement de fûts, a mis le pied dans un fût d'amine aliphatique grasse du Coprah.

Brulûres des orteils gauches. Guérison sans séquelles.

Les tests épicutanés pratiqués avec les amines provoquent rapidement une sensation de brûlure et se traduisent par une rougeur vive, une peau déprimée, plissée, desséchée et, parfois, suivant la causticité, par une bulle ou une ulcération suintante et douloureuse.

Une forte concentration donne une nécrose totale.

Cette symptomatologie est la traduction de l'effet caustique.

Les expériences ont montré que, lorsque la concentration diminue, des images necrotiques observées sont moins caractéristiques.

Quand la concentration est faible, l'image s'apparente à l'allergie.

On peut considérer que les amines aliphatiques, par leur alcalinité très élevée, provo-

quent :

- dans la forme aiguë, une véritable brulûre alcaline,
-dans la forme chronique, une dermite par superalcalinisation permanente.

Cette alcalinisation provoque une élévation du pH cutané, normalement acide. Elle prive la couche superficielle de la peau de son écran protecteur contre la dessication, en faisant passer l'enduit lipo-acide en phase aqueuse (MARCHIONINI). Elle favorise la pénétration cutanée des substances organiques sensibilisantes ou toxiques.

Il faut y associer, de plus, le rôle irritatif des micro-traumatismes répétés et celui d'une surinfection microbienne à peu près fatale.

II. Les dermites de nature allergique provoquées par les amines seules.

Les amines aliphatiques, comme toutes les substances caustiques et aussi comme toutes les substances chimiques, même non protidiques, peuvent créer un état allergique (LANDSTEINER). On a vu que, malgré leur très large éventail d'utilisation industrielle, les observations d'allergie aux amines sont rares dans la littérature.

Deux observations de DUVERNEUIL mettent en lumière le pouvoir eczématogène du chlorhydrate d'Hydroxylamine est mis nettement en évidence à l'occasion de contacts minimes et répétés.

lère observation : Jean D..., 26 ans (1949)
Employé de laboratoire se servant de quanti-

tés minimes de chlorhydrate d'Hydroxylamine pour effectuer des dosages.

Ne présente aucun antécédent cutané. Il est embauché depuis six mois dans le laboratoire et, après le congé annuel, lors de la reprise du travail, des lesions d'eczéma hyperkératosique et fissuraire de l'annulaire et de l'index gauches apparaissent (ces doigts sont les plus exposés à recevoir des projection de réactifs lors des manipulations).

On recherche les produits à incriminer et on pratique des épidermotests : Test (++) au bout de 48 heures, avec une solution faiblement concentrée de chlorhydrate d'Hydroxylamine.

Contre-épreuve : on demande à l'employé de ne plus utiliser ce produit : les lésions disparaissent en 15 jours (Août 1949).

En février 1955 : récidive des lésions cutanées après avoir effectué, avec beaucoup de précautions, trois dosages avec ce produit.

2e observation : Jean G..., 20 ans :

Aucun antécédent cutané. Survenue brutale d'un eczéma devenant très vite suintant de l'extrémité des doigts des deux mains. Arrêt de travail. Le produit à incriminer demeure ignoré.

Lors de la reprise du travail, l'enquête permet de constater l'utilisation de chlorhydrate d'hydroxylamine.

Epidermo-test : (+) avec récidive au niveau des doigts.

Le sujet n'emploie plus ce produit : aucune récidive.

J. PREYSS a observé, dans une region de Westphalie, plusieurs cas d'eczémas des mains chez des agriculteurs qui, pour traire, s'enduisaient les mains d'une pommade desinfectante à base d'amine aliphatique à longue chaîne. Neuf patients ont été testés avec les substances suspectes : les réactions ont été de type eczémateux et allergique.

Parmi les constituants de la pommade, l'amine aliphatique a été le plus souvent incriminée, sans certitude absolue. Cependant, son remplacement par de la vaseline pure a éliminé totalement les lésions eczémateuses.

Des tests épicutanés pratiqués avec une solution à 25 % de Cyclohexylamine ont donné, chez quelques sujets, des réactions allergiques typiques (MALLETTE et E. VON HAAM).

Neuf observations d'allergie à des amines ont été recueillies dans le service du Docteur CAVIGNEAUX.

- L'allergène est demeuré inconnu pour cinq d'entre elles : plusieurs amines étaient en effet manipulées par les ouvriers occupés à nettoyer des récipients souillés par des amines grasses au stade de fabrication où elles sont le plus agressives, le stade nitrile.

  Les tests pratiqués ont montré, chez un des sujets, une polysensibilisation et la natu exacte du produit à incriminer n'a pas pu être déterminée.

- Dans trois séries d'observations, l'allergène est l'éthylène-diamine. Elles seront pas-

sées en revue lors de l'étude de l'allergie aux éthyléneamines.

- Enfin, la Triéthylamine a provoqué un eczéma chez une employée d'une usine de produits chimiques :

Juliette D..., 62 ans, femme de ménage :

Dans l'usine qui l'emploie, les papiers sont brûlés dans une chaudière. A la suite d'une panne de celle-ci, l'assurée a été chargée de récupérer les papiers traînant dans l'usine et de les enfermer dans un grand sac de plastique. Il restait un produit dans ce sac (citrate de triéthylamine).

Quelques instants après son contact, elle a présenté, sur toutes les parties découvertes (visage, cou, décolleté, bras) un eczéma Traitement et évolution vers la guerison. Les tests au citrate de triéthylamine ont ete positifs (+++) avec réactivation de l'eczéma. Reprise du travail ; changement de poste : aucun nouvel incident n'a été signalé.

Il faut rapprocher de ces observations les sept cas où la manipulation de divers produits, dont des amines aliphatiques, a entraîné des réactions cutanées allergiques.

Exemples :

1. Jean N..., 35 ans.

Ouvrier preparant un agent tensio-actif comportant une amine aliphatique grasse extraite du suif, de l'oléine, et une autre amine aliphatique grasse.

Apparition de lésions eczémateuses au niveau de la face dorsale de la main droite et de l'avant-bras droit. Arrêt de travail. Récidive, avec atteinte du dos, dès la reprise du travail. Nouvel arrêt.

Tests : seul test positif, celui pratiqué avec le Duromeen T, produit ajouté à titre d'essai.

2. Edouard L. T..., 53 ans.

Usine des pièces sur une fraiseuse avec arrosage continu d'un lubrifiant contenant : eau 50 %, huile végétale, huiles végétales sulfonées, di-triéthanolamine, amines et amides grasses et un produit mouillant.

L'ouvrier est exposé à des projections de lubrifiant.

Lésions diffuses d'eczéma sec du 1/3 inférieur des avant-bras, de la face dorsale des mains et de tous les doigts, des deux pouces et de la face palmaire des doigts.

Nombreuses lésions vesiculeuses, certaines étant rompues, s'accompagnant d'un décollement plus ou moins étendu de l'épiderme.

Fissures des plis palmaires et des plis interphalangiens.

Tests (Hôpital Saint-Louis) : plusieurs épidermo-tests (+) rendant la connaissance exacte de l'allergène impossible.

3. Dans la troisième observation, l'allergène semble être la diethylènetriamine, mais ce n'est qu'un diagnostic présomptif.

4. Didier R..., 24 ans.

Employé depuis 11 mois dans une entreprise de produits chimiques : son travail consiste à charger et à vider des malaxeurs et des mélangeurs en vue de la fabrication de produits de synthèse.

Au cours de la fabrication, il prélève des échantillons des produits pour analyses. Lors de ces prélèvements, il est exposé directement aux vapeurs de diéthylènetriamine (15 heures par mois). Dermite des mains et des avant-bras avec généralisation secondaire.

Traitement. Guérison. Aucune séquelle.

Changement de poste.

Les vapeurs de diéthylènetriamine sont incriminées, mais des tests n'ont pas été entrepris.

5. Les autres observations concernent des eczémas des parties découvertes apparus chez des ouvriers manipulant de nombreux produits (dont des amines) pour la fabrication de médicaments (Plaquénil, Spiramycine) ou utilisant des solvants aromatiques lourds avec ces amines.

Les causes des lésions allergiques n'ont pas été précisées.

Ces quelques observations montrent donc que, si les amines aliphatiques peuvent favoriser une sensibilisation par elles-mêmes, cette éventualité demeure une exception en pathologie industrielle.

Seules, les éthanolamines et les éthyléneamines posent véritablement le problème d'une allergie. Dans ce qui suit sont exposés :

1. Le cas particulier de l'allergie aux éthanolamines.

2. L'allergie aux éthylèneamines.

LE CAS PARTICULIER DE L'ALLERGIE LIEE AUX ETHANOLAMINES

-:-

L'existence d'une allergie aux ethanolamines, et en particulier à la triéthanolamine a été longtemps controversée, mais semble actuellement une notion acquise.

En milieu industriel, le risque essentiel des éthanolamines est celui du contact direct des liquides et des solutions avec la peau et les yeux : des érythèmes, et parfois des lésions cutanées plus marquées, ont été observés, ainsi que des conjonctivites bénignes.

Malgré la large utilisation des éthanolamines, des cas de troubles consécutifs à l'inhalation de vapeurs n'ont pas eté rapportés, sans doute en raison de leur faible tension de vapeur.

Les mesures préventives prises dans l'industrie permettent de diminuer les risques dus à l'exposition aux éthanolamines.

Ainsi, les éthanolamines sont utilisées pour la désulfuration du gaz de Lacq. Les produits sont visqueux et doivent être rechauffés, afin d'être transvasés par pompage. Dans les colonnes de desulfuration, le gaz traverse à contre courant une colonne de lavage contenant une solution à 30 % d'éthanolamines ; celle-ci fixe l'hydrogène sulfureux et le gaz

carbonique. La réaction s'effectue à 65° C sous 72 kg de pression. La regénération des éthanolamines s'effectue dans d'autres colonnes, par detente à 12 Kg, puis à 1,500 kg de pression, et par chauffage à 132-133° C. Pour 100 000 m3 par heure de gaz traité, on utilise 200 m3 par heure de solution d'éthanolamine à 30 %.

Lors de la production continue, le personnel n'est pas en contact avec les éthanolamines. Cependant, des incidents de marche peuvent se produire : ainsi, au cours d'une fausse manoeuvre, un ouvrier fut arrosé par plusieurs mètres cubes de solution à 30 %, sans aucun dommage corporel.

Certains sujets sont exposés habituellement aux produits. Ce sont :

a) Onze ouvriers chargés des prelevements, à l'air libre, d'échantillons à différents points du circuit. La solution est à 45° C; elle est recueillie dans des flacons de 25 à 30 ml qui sont aussitôt bouchés.

b) Quatre autres ouvriers, chargés des analyses qui comportent la détermination de l'hydrogène sulfuré absorbé, des residus, et de la teneur en éthanolamines.

Depuis que l'usine de Lacq existe, note l'EPEE, en 1966, aucun sujet n'a jamais présenté d'intoxication ou de manifestations allergiques cutanées ou autres, provoquées par les éthanolamines.

Certains auteurs ont cependant pensé que les éthanolamines pouvaient être à l'origine d'accidents graves. PASTEUR VALLERY RADOT, GAUTOT, WOLFROMM, CHARPIN et HALPERN, se fondant sur la plus grande fréquence des accidents au

cours d'urographies intra-veineuses pratiquées avec des produits di-iodés, ont incriminé la di-éthanolamine, et non l'iode. Cette suspicion n'est pas convaincante car la frequence des accidents n'a pas diminué lors de l'abandon des substances di-iodées pour d'autres produits de contraste.

L'oléate de monoéthanolamine a par ailleurs été rendu responsable de la mort d'un malade, au cours d'un traitement sclérosant de varices; cet accident semble isolé.

Les éthanolamines sont très utilisees dans l'industrie du nettoiement et de la parfumerie, sous forme de savons (oléate, stéarate) et sous forme d'onguents, d'huiles pour massage, en raison de leurs propriétés émulsifiantes et adoucissantes pour la peau et le cuir chevelu (GOODMAN, MAYNARD, 1936).

La triéthanolamine du commerce contient environ :

- 2 à 5 % de Monoéthanolamine,
- 11 à 20 % de Diéthanolamine,
- et 80 % de Triéthanolamine

En coiffure les préparations pour les permanentes à froid ont une réaction réductrice et alcaline. La plupart des liquides des permanentes contiennent de l'acide thioglycolique utilisé à pH 9,8 à 10,7. Pour l'alcalinisation, l'ammoniaque ne peut pas être employée en raison de sa volatilité et de son odeur. C'est pourquoi on lui préfère les bases fixes, et en particulier la Monoéthanolamine.

Les resultats des observations sont contradictoires sur la question de savoir si les liquides de permanentes à l'acide thioglycoli-

que neutralisés par la monoéthanolamine sont plus agressifs pour l'epiderme que les solutions identiques neutralisées par l'ammoniaque. Cependant, il semble qu'une bonne solution serait de neutraliser l'acide thioglycolique par l'ammoniaque et d'ajouter la monoéthanolamine pour augmenter le pH.

L'utilisation de solution diluée de monoéthanolamine serait donc sans danger pour l'épiderme.

Il n'en serait d'ailleurs pas de même de l'acide thioglycolique dont l'emploi preterait bien davantage à discussion.

A côté de son emploi en cosmétologie, la triéthanolamine, sous forme de savon, est utilisée comme excipient de nombreuses pommades (dont la crème au Phenergan), car elle augmente la pénétration cutanee. Elle trouve également son utilisation dans toute une gamme de secteurs professionnels : 20 % des poudres à laver et à récurer du commerce en contiennent.

Les usines de textiles, cuirs, caoutchouc, resines synthétiques, peintures, les industries des bois et papiers s'en servent (la triéthanolamine est, par exemple, un solvant des caséines et des shellacs pour les peintures).

Elle est parfois utilisée pour accélérer la prise des ciments.

C'est enfin un anti-rouille et un anti-corrosif.

En excipients, crèmes ou onguents, les composés d'ethanolamine peuvent être irritants, le pH des préparations étant souvent de 8 à 10.

La première observation d'une allergie à la triéthanolamine est celle de BONNEVIC, publiée en 1939.

En 1940, TZANCK et SIDI considéraient la triéthanolamine comme un agent eczématogène et irritant, malgré le peu d'observations et de statistiques recueillies.

SIDI montrait egalement que l'intolérance à la crème Phénergan n'est pas toujours à mettre sur le compte de la sensibilisation au 3 277 RP : en effet, pour 54 sujets ayant présenté un épidermo-test positif à la crème au 3 277 RP, 7 seulement eurent une réaction positive avec le 3 277 RP et 5 eurent un test positif avec l'excipient.

Une série de 27 cas de dermites allergiques provoquées par une lotion pour les mains a été observée en Scandinavie par THYRESSON, en 1956. Des cas isolés ont été rapportés dans la littérature, en particulier par CURTIS et NETHERTON.

A la suite des travaux de THYRESSON, BAER introduit, en 1957, la triéthanolamine dans la liste des allergènes à tester en dermatologie : on utilise une solution aqueuse de triéthanolamine à 2 %. Mais il faut attendre, en 1965, les travaux de FOUSSEREAU, SENGEL et BASSET pour trouver de nouvelles publications relatives à la sensibilisation à la triethanolamine et une etude allergologique complete.

Cliniquement, l'allergie cutanée à la triéthanolamine se manifeste par une plaque rouge et suintante à contours géométriques très évocatrice de l'action locale d'un réactogène et réalisant l'aspect habituel de l'eczéma

de contact. Elle est située aux endroits d'application des crèmes, onguents ... utilisés par les sujets et le plus souvent au niveau de la face, du cou, et de la partie supérieure du thorax, pour les produits de cosmétologie.

Il en est de même pour les pommades médicamenteuses (crème au Phénergan par exemple) où l'érythème apparaît aux endroits de massage. Ailleurs, ce sera un eczéma des mains après manipulation de poudre à laver ou à récurer.

L'allergie aux savons d'éthanolamine n'est pas différente de celle, bien connue, liée aux détersifs tels que les arylsulfonates. Quant au mécanisme de l'allergène, il revient à sa fixation sur une protéine, formant le complexe antigénique : protéine sur micromolécule. De là, il y aurait peut être atteinte de la proteine avec liberation d'aminoacides et de molécules à groupe SH à provenir de la Keratine.

Les premiers auteurs ont uniquement utilisé la méthode des tests pour faire le diagnostic de l'allergie à la triéthanolamine.

CURTIS et NETHERTON ont rapporté l'observation d'un homme de 45 ans venu consulter pour dermite de la face, du cou et de la partie supérieure de la poitrine.

Des gouttes nasales à base d'éphedrine, une lotion capillaire, une creme à raser furent successivement suspectées.

Les tests épicutanés avec les gouttes nasales et la lotion capillaire furent négatifs. Le test avec la crème fut très positif.

Cette crème contenait de la triéthanolamine et les tests avec une solution de triéthanolamine au 1/1000, 1/500, 1/100e, appliqués plusieurs mois après la dermite ont été très positifs, provoquant une poussée aiguë au niveau des surfaces préalablement atteintes.

La deuxième observation concerne une femme présentant un érythème rouge, chaud, legèrement infiltré, prurigineux siègeant aux front, tempes et oreilles.

Une solution huileuse d'acide salicylique à 2 %, de soufre précipité à 4 % de résorcinol à 3 %, de triéthanolamine à 4 % est prescrite mais entraîne une aggravation très importante des lésions cutanées.

Les tests épicutanés à l'acide salicylique, au soufre, sont négatifs, mais les tests pratiqués avec une solution au 1/100 et au 1/200e de triéthanolamine sont très positifs (+++).

Par la suite, on a pratiqué, sur le même sujet, des tests épicutanés avec une solution de triéthanolamine plus ou moins diluée :

Nombre de tests	Dilutions	Nombre de réactions
16	1/100	0
35	5/100	0
13	10/100	0
26	liquide pur	0

Aucune réaction positive n'a été obtenue : les auteurs ont alors conclu à la rareté de l'hypersensibilité à la triéthanolamine.

La notion d'allergie à la triéthanolamine s'est précisée à la suite d'etudes sur la

sensibilisation aux crèmes antihistaminiques, et en particulier à la crème au Phénergan (3 277 R.P.).

Cette allergie est en effet tres importante, puisque les statistiques d'une consultation de dermato-allergologie en révèlent :

- 12 cas, sur 134 consultants, en 1958
- et 8 cas, sur 163 consultants, en 1962

Dans une série d'observations, SIDI a mis en évidence l'existence d'une allergie à l'excipient de la crème au Phénergan, dans laquelle un auteur hollandais, SOURMOND, a revelé, après analyse chimique, la présence de triéthanolamine.

Une autre etude de sujets ayant presenté, dans les années precédentes une dermite allergique à la crème au Phénergan, et chez qui les tests épicutanés demeuraient positifs, a été entreprise en 1965.

Les tests épicutanés ont été pratiqués avec:

1. La crème au 3277 R.P.
2. Le 3.277 R.P.
3. L'excipient,
4. Le parfum, inclus dans la preparation

Résultats :

- 14 réactions positives à la crème au 3277 RP
- 3 réactions positives au 3 277 R.P.
- 7 réactions positives à l'excipient sans parfum,
- 3 réactions mixtes positives au 3 277 R.P. et à l'excipient,
- aucune réaction positive au parfum.

L'etude allergologique des sujets sensibili-

sés à l'excipient a été poursuivie pour rechercher une allergie à la triéthanolamine.

Des tests à la triéthanolamine en solution aqueuse à 2 % ainsi que des tests à la mono- et à la diéthanolamine, également en solution aqueuse à 2 %, ont permis de constater les résultats suivants :

- les tests épicutanés à la triéthanolamine ont tous été positifs chez les sujets sensibilisés à l'excipient de la crème au Phénergan.

- ils sont tous négatifs pour la monoéthanolamine,

- 30% des tests sont positifs pour la diéthanolamine,

L'allergie à la triéthanolamine est donc une constatation évidente, d'autant plus que la positivité des tests à 2 % a été, dans plusieurs cas, très marquée et que le seuil de l'allergie était de 1/1000.

Une biopsie d'un test positif à la triéthanolamine, en solution à 2 %, a montré des signes évidents de phénomènes allergiques.

A titre comparatif, des tests épicutanés à une solution aqueuse de triéthanolamine à 1/1000 ont été négatifs chez 50 témoins.

D'autres pommades médicamenteuses (pommades anesthésiques, pommades anti-rhumatismales (Quotane), pommades anti-parasitaire), renferment de la triéthanolamine, et peuvent être allergisantes.

Une statistique de 9 cas d'allergie de contact à la pommade Quotane, a revelé une aller-

gie à la substance active dans un seul cas, et une allergie au véhicule, dans les autres cas.

Une allergie à la triéthanolamine doit également être recherchée quand les tests epicutanés sont positifs avec des savons médicinaux surgras, des savons contenant de la lanoline ou de la glycérine, des produits dermatologiques même réputés hypo ou anallergiques, des produits d'entretien.

Différentes méthodes colorimétriques permettent la recherche des éthanolamines, et en particulier de la triéthanolamine.

La reaction de GARELLI est une réaction de depistage simple et rapide mais elle ne possède pas une valeur specifique : une préparation contenant de la triethanolamine vire au violet pourpre, apres addition de deux gouttes de solution aqueuse de chlorure de cobalt à 5 %, et après alcalinisation à l'aide d'une goutte d'ammoniaque. La coloration s'intensifie peu à peu et devient bleu violacé après chauffage. Cette réaction constitue un très bon examen en complément des tests epicutanés qu'elle permet d'orienter. Des tests epicutanes positifs avec la triethanolamine vont souvent de pair avec une positivité de la réaction de Garelli.

Ainsi, des expériences pratiquées avec des savons, des poudres à laver, à récurer, et des pommades sensibilisantes ont donné les résultats suivants :

Produits testés		Réaction de Garalli Négative	Réaction de Garelli Positive	Pourcentage de Positivité
Savons	24	6	18	75 %
Poudres à récurer	5	4	1	20 %
Poudres à laver	13	10	3	23 %
Pommades	58	45	13	22 %

L'allergie à la triéthanolamine paraît donc bien établie.

"A côté des produits dont on connaît la mauvaise tolerance, principalement en cosmetologie on trouve une fréquence croissante de tests positifs à des produits très fréquemment utilisés et de réputation anodine, et la triéthanolamine entre dans ce cas (TAIEB)".

En résumé, les tests épicutanés à la triéthanolamine sont très utiles dans les cas d'eczémas de contact d'étiologie imprécise. Ils doivent faire partie de la batterie des tests servant à préciser une allergie aux excipients. C'est pourquoi, devant une allergie, il faut tester outre les substances actives, le véhicule et les autres constituants (parfums, conservateurs) avant de conclure à une sensibilisation aux substances actives.

L'ALLERGIE AUX ETHYLENEAMINES

Les premiers cas d'allergie aux éthylèneamines ont été décrits aux U.S.A. et sont survenus chez des ouvriers affectés à la fabrication ou à la manipulation de ces corps (BOURNE et co-auteurs, DERNEHL, GRANDJEAN et SAVITT).

Les éthylèneamines possèdent un très large éventail d'utilisation industrielle :

- L'éthylènediamine entre dans la composition de médicaments comme certains antibiotiques retard (Pénicilline-retard),
la Théophylline, base xanthique, est combinée à l'éthylène diamine pour donner l'aminophylline (Caréna).

Cette amine était, par ailleurs, utilisée autrefois comme accélérateur de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc ; mais son emploi, sous forme de poudre, favorisait l'imprégnation des vêtements de travail (CATILINA et CHAMPEIX).

- La Diéthylènediamine, bisecondaire et cyclisée, constitue la Pipérazine.

- L'Hexaméthylènediamine est utilisée pour la fabrication du nylon.

- Les autres éthylèneamines :

. la N,N diéthylèthylènediamine, moins volatile que l'éthylènediamine,
. la diéthylènetriamine (2,2'-diaminodiéthylamine) et les autres diéthylènetriamines substituées comme la N(hydroxyéthyl)diéthylènetriamine et la N(cyanoéthyl) diéthylènetriamine,

. la triéthylénetétramine,

. la tétraéthylènepentamine $NH_2-CH_2OH_2$ (Tetren)

$$NH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-NH-CH_2-\underset{\displaystyle CH_2}{\overset{\displaystyle |}{NH}}$$

et la N,N,N',N' Tétra bis - (β amino-éthyl) éthylènediamine (Penten) (la formule du Penten est :

$$(NH_2-CH_2-CH_2)_2\ N-CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_2-NH_2)_2\ )$$

sont également utilisées en chimie organique dans la synthèse de nombreux corps.

L'importance industrielle des éthylèneamines est établie dans le domaine des résines synthétiques, en particulier des résines époxy et poly-esters, et également comme produits chélateurs.

Il convient donc d'étudier :

1. L'existence d'allergie aux éthylèneamines seules,

2. Les accidents allergiques survenant lors de la manipulation des résines synthétiques et des éthylèneamines utilisées comme durcisseurs.

L'ALLERGIE AUX ETHYLENEAMINES SEULES

-:-

Exemples d'eczémas de contact à l'éthylène-diamine

lère observation : Antoine J..., 62 ans, magasinier dans une société de produits chimiques.

En juin 1964, à la suite de transvasements successifs d'éthylène-diamine, a présenté, quelques heures plus tard une dermite du visage et des membres inférieurs. La manipulation de ce produit dégage des vapeurs qui peuvent passer en-dessous des lunettes de protection.

En février 1965, nouvelle poussée d'eczéma localisée aux jambes et au scrotum, pour laquelle il doit interrompre son travail.

En mai 1965, aucune lésion pathologique des jambes et du scrotum : se plaint de prurit.

En juin, il persistait, au niveau des paupières et de la région péri-orbitaire, un érythème avec une fine desquamation de l'épiderme. Sur l'avant-bras gauche, placard érythémato-squameux étendu d'eczéma sec. Au niveau du creux poplité, placard d'eczéma avec fissures.

Lors de la reprise du travail, il a été éloigné de tout contact avec l'éthylène-diamine.

2e observation :

Elle concerne quatre manipulatrices d'un laboratoire pharmaceutique dont le travail consiste à remplir des ampoules avec de l'éthylène-diamine. Les observations sont identiques. Malgré les précautions prises, port de gants et de lunettes, elles ont présenté des dermites caustiques des mains et des avant-bras. De plus, apparition, chez l'une d'elles, d'un eczéma de la face et d'une conjonctivite.

Arrêt de travail ; récidive, lors de la reprise au même poste. Tests positifs (+ +), pour les quatre ouvrières.

Reprise d'un autre poste.

G. SCHMIDT rapporte l'observation d'une infirmière de salle d'opération ayant présenté antérieurement quatre poussées d'eczéma des mains, en rapport avec l'utilisation fréquente des savons et des désinfectants, et chez laquelle les tests épicutanés à ces substances étaient négatifs.

Ultérieurement, après une période d'accalmie de 7 ans, survient une récidive de 3 ans à l'occasion d'un changement de poste où l'éthylène-diamine est manipulée pour la première fois, sous forme d'aminophylline.

Chez cette malade, atteinte de dermite érythémato-squameuse de la face dorsale des doigts, avec forte atteinte unguéale, les tests épicutanés alors pratiqués sont fortement positifs pour l'Aminophylline et l'éthylène-diamine, légèrement positifs pour le formol et le sublimé (antérieurement l'aminophylline n'avait jamais été testée).

L'auteur précise qu'il n'y a pas eu de manipulation d'autres médicaments renfermant de l'éthy-

lène-diamine, tels certains antibiotiques retards.

Cette infirmière est guérie cliniquement, depuis 2 ans, par simple éviction de l'agent causal, mais les tests de contrôle restent toujours très positifs à l'éthylène-diamine.

BAER, TASS et WEISSBERG ont observé d'autres cas d'allergie de contact à l'éthylène-diamine dans l'industrie pharmaceutique.

La Pipérazine est aussi un allergène :

ce n'est autre que la diéthylènediamine cyclisée Les observations d'allergie à la Pipérazine se sont multipliées, en particulier chez le personnel manipulant des produits contenant cette substance, qu'ils soient thérapeutiques ou professionnels (tonicardiaques à base de Camphosulfonate de Pipérazine, solvant de Pénicilline retard, de caoutchoucs, de résines synthétiques, de teintures par impression).

Il s'agit d'une allergie de groupe à la Pipérazine, liée à la présence simultanée des groupes NH libres situés en I-4 (FOUSSEREAU-Cl.L BENEZIA - SENGEL).

En raison de son fréquent emploi, il convient de penser à cet allergène en présence de certains eczémas professionnels, et d'étayer le diagnostic par un épidermo-test à la solution aqueuse de pipérazine à 5 p.cent.

P.J. NICHEL et J. PROST ont rapporté l'existence d'une sensibilisation à l'hexaméthylène-diamine chez plusieurs employés d'une usine de produits chimiques fabriquant du nylon.

Les ouvriers ont présenté des dermites eczématiformes des mains et du visage, souvent ré-

cidivantes et survenant en dehors de toute projection directe de diamine ou de vapeurs.

G. DUVERNEUIL et G. BUISSON ont confirmé ces observations, mais estiment que cette sensibilisation s'établit à la suite de petites brûlures provoquées par cette substance, laquelle provoque une action très irritante, à rapporter, en partie peut-être, au pH élevé des liquides dont il s'agit.

La difficulté est de faire la preuve de l'allergie, car les épidermo-tests à la diamine pure sont impossibles à réaliser en raison de la causticité de cette amine. Pour essayer de tourner la difficulté, on a pratiqué des tests avec le chlorhydrate de la diamine (pH 7) et avec des solutions aqueuses très diluées d'hexaméthylènediamine au 1/100 000.

Les tests ont été positifs chez un des malades, tandis que les mêmes tests restaient négatifs chez les ouvriers simplement "brûlés".

BOURNE, HILNER et ALBERMANN reconnaissent à la triéthylène tétramine un pouvoir allergisant : ils ont décrit des eczémas, des dermites bulleuses survenues en milieu industriel.

La Diéthylènetriamine peut se comporter également comme un allergène (observation communiquée par Monsieur le Professeur L'EPEE) :

"Un ingénieur d'une poudrerie a été intoxiqué par la Diéthylènetriamine, dans les conditions suivantes :

Après manipulation prolongée, sans grandes précautions, de ce produit, une réaction allergique cutanée s'est manifestée environ 5 heures après le contact. Il s'agissait d'un oedème de la face, des avant-bras et des mains,

ainsi que des parties génitales avec prurit intense. Le malade arrêta son travail pendant six jours, mais les soins durèrent trois semaines (traitement cortisonique et soins locaux). Depuis, aucune rechute n'a été signalée, mais cet ingénieur s'est totalement abstenu de manipuler ce produit".

ACCIDENTS ALLERGIQUES dans l'INDUSTRIE des PLASTIQUES

L'utilisation croissante des résines et des durcisseurs entraîne une plus grande fréquence des accidents allergiques. La mise en oeuvre de ces matières nécessite que les constituants (résine et durcisseurs) soient préalablement mélangés, ce qui oblige à manipuler de près ces substances.

L'introduction de ces nouvelles techniques provoqua de véritables épidémies de "dermatoses" qui créèrent des difficultés dans différentes industries "non chimiques", alors que les ouvriers des fabriques de peintures et de vernis, habitués à manipuler des produits dangereux et à prendre les précautions nécessaires, ne présentèrent pas de lésions cutanées lors de leur manipulation.

Les premières observations d'eczémas cutanés allergiques, par contact d'araldite et de durcisseur D.951, sont celles de PLETSCHER, SCHUPPLI et REIPERT.

Sur vingt ouvriers manipulant la résine à couler, six ont présenté un eczéma cutané très

prononcé, huit n'ont eu qu'une légère irritation passagère de la peau, tandis que les six autres n'ont jamais éprouvé de troubles.

Devant le caractère allergique des symptômes, les vingt ouvriers furent soumis à des tests cutanés à l'araldite, au durcisseur et aux solvants.

Sur les quatorze ouvriers atteints de troubles cutanés :

- 4 présentaient des tests positifs à l'araldite,
- 2 présentaient des tests positifs au durcisseur,
- 3 avaient des réactions positives à la résine et au durcisseur.

Les six ouvreirs exempts de lésions cutanées ne réagirent pas aux tests.

Puis, ces auteurs recherchèrent l'allergie à la triéthylène-tétramine, sur 250 volontaires qui n'avaient jamais été en contact avec les amines.

Les épidermo-tests donnèrent 3 réactions de type allergique et 205 réactions simplement irritatives.

Par la suite, les observations d'allergie aux résines époxydes et aux durcisseurs se sont multipliées.

SANS et LESAGE ont examiné, sur une durée de six ans, une quarantaine d'ouvriers d'une usine aéronautique où l'on manipulait des résines époxy et des durcisseurs ; ils ont eu à formuler sur leur sujet :

- 22 inaptitudes provisoires,
- 8 évictions définitives.

Parmi ces ouvriers, un seul a présenté une allergie au durcisseur 951, avec un test violemment positif phlycténulaire.

La Consultation du Centre Régional de Toxicologie et de Médecine du Travail (Paris, Service de M. le Professeur M. GAULTIER) a examiné, de 1960 à 1962 : 670 consultants, dont 410 étaient adressés par leur médecin du travail :

- 5 maladies professionnelles étaient dues aux araldites,
- 2 maladies professionnelles étaient dues aux durcisseurs.

Jacques SY a recueilli les observations d'eczémas professionnels dûs aux résines époxydes, et particulièrement aux araldites, qui ont été examinés à l'Hôpital Saint-Louis, pendant une durée de onze ans.

- il y a eu 28 cas d'eczéma (5 femmes ; 23 hommes),
- les tests épi cutanés pratiqués ont donné les résultats suivants :

Tests à l'araldite :
. 5 réactions faiblement positives +
.22 réactions positives ++
et fortement positives +++
. 1 réaction négative.

Tests aux durcisseurs 951 - 953 et 974 (amines aliphatiques) :
. 1 réaction faiblement positive +
.21 réactions franchement positives +++
. les autres furent négatives.

Une seule fois, le durcisseur seul fut positif, avec une réaction négative à l'araldite.

La positivité de la réaction au durcisseur s'accompagne de l'apparition de vésicules im-

portantes en périphérie du test.

Plusieurs sujets ont été revus à la consultation, au bout de délais plus ou moins longs:

- un malade a été réexaminé au bout de dix ans,
- un autre, au bout de six ans,
- cinq après trois ans.

Les réactions ont été positives dans tous les cas, et, dans trois cas, une vésiculation en périphérie du test s'est accompagnée d'un prurit.

Dans deux cas, le durcisseur a eu un effet caustique, ce qui n'a jamais été observé avec l'araldite.

Les tests au mélange araldite + durcisseur sont demeurés fortement positifs.

R. NEGRI, dans une étude sur 40 ouvriers manipulant des résines epoxy dans l'industrie automobile, a noté 10 lésions allergiques apparues une à trois semaines après l'embauche.

Les tests épicutanés ont donné des réponses franchement positives : aux résines dans tous les cas ; au durcisseur triéthylène tétramine, dans un seul cas.

Les tests ont été négatifs avec la matière plastique finie.

Une statistique établie par SIBOULET, donne les résultats suivants pour les tests pratiqués avec de la résine araldite D et son durcisseur, le triéthylène tétramine :

- Test (+) à la résine seule 6% des cas,
- Test (+) au durcisseur 12% des cas,
- Test (+) au mélange à froid 20% des cas,
- Test (+) à la vapeur dégagée par le mélange à chaud 74% des cas,

A. BORD et P.Y. CASTELAIN ont recensé, de février 1955 à février 1965, 122 cas de dermatoses à l'usine Sud-Aviation de Marignane sur 2 137 ouvriers.

Trente et un cas de dermites dues aux résines ont été recensés, dont 19 cas par les araldites.

Onze ouvriers ont été testés : les tests ont été réalisés pour la résine avec des dilutions successives de 1/100 à 1/1000 dans l'acétone, et, pour le durcisseur, avec des dilutions successives de 1/10 à 1/1000 dans l'acétone, d'une part, et dans l'huile d'amande douce, d'autre part.

En outre, dans la plupart des cas, des tests ont été réalisés avec le mélange résine + durcisseur 1/10 (ce qui constitue les conditions habituelles d'emploi) en dilutions successives.

Un certain nombre de ces malades a été testé avec du trichloréthylène utilisé pour le nettoyage des mains, et éventuellement avec d'autres réactogènes.

Six sujets, dont deux n'avaient eu aucun contact avec les résines, et quatre manipulaient les araldites sans n'avoir jamais présenté de lésions cutanées, ont subi des tests dans ces conditions, au titre de témoins. Tous les tests ont été négatifs.

Sur les 11 sujets testés, 10 ont présenté des réactions positives :

- Araldite seul : 3 réactions (+)
- Durcisseur seul : 3 réactions (+)
- Araldite + durcisseur : 4 réactions (+)

WORINGER, sur 73 cas d'eczémas dits professionnels, a trouvé 27 cas d'eczémas ayant véritablement une cause professionnelle, dont 4 cas sont dûs soit aux résines, soit aux durcisseurs, sans plus ample précision.

L. JIRASEK et J. KALENSKY ont testé 34 sujets atteints d'eczémas professionnels aux résines époxy.

Tous se sont montrés sensibles aux résines époxy seules et, parmi eux, 7 ont présenté des tests positifs à la diéthylènetriamine.

E. GRANDJEAN a trouvé deux tests positifs à la triéthylènetétramine sur 14 eczémas professionnels causés par les résines époxy - (6 eczémas sévères et 8 manifestations relativement bénignes).

Ces tests ont, d'ailleurs, montré 5 cas d'allergie à l'araldite D et 3 cas d'allergie aux deux produits.

Dans une série d'observations de CALMAN, faites sur 96 patients, 78 réagissaient par une lésion d'eczéma à la résine éthoxylique, 2 aux durcisseurs aminés seuls et 15 à la fois à la résine et aux durcisseurs.

Des tests faits à 20 ouvriers "allergiques" aux résines époxy ont donné les résultats suivants (L.E. GAUL) :

- Tests négatifs 14
- Tests positifs à l'araldite 4
- Tests positifs à la triéthylènetétramine 2

Les tests épicutanés ont été pratiqués 11 fois, sur 43 cas d'eczémas professionnels (observations de la Caisse Primaire de Sécurité Sociale - Paris) :

- Araldite seul	: 6 réactions +++ 2 réactions ++
- Durcisseur seul (951)	: 1 réaction +++ isolée avec apparition de vésicules en périphérie du test
- Araldite + durcisseur	: 3 réactions +++

Les trois sujets aux réactions positives, tant au durcisseur qu'à l'araldite ont présenté de nouvelles poussées d'eczéma lors de la reprise du travail au même poste. Après changement de poste, leur état s'est amélioré, sauf, pour l'un d'eux qui a eu plusieurs poussées d'eczéma, en dehors de tout contact avec les produits incriminés.

Un autre a également présenté une récidive de ses lésions, au bout de six mois après un bref séjour dans un atelier où l'on utilisait les résines et les durcisseurs.

Ces ouvriers ont subi de nouveaux tests : l'un, un an, puis trois ans, les deux autres deux ans, après les premiers accidents allergiques.

Les tests à l'araldite, au durcisseur et au mélange étaient demeurés très positifs +++.

La personne ayant eu une récidive au bout de six mois présentait un cas particulièrement marqué :

- Araldite : +++
- Durcisseur D 951 : +++
- Durcisseur + Araldite +++ (aspect de brûlure d'une taille d'une pièce de 2 centimes).

L'étude de ces observations montre que la fréquence des allergies aux résines seules est beaucoup plus grande que pour les durcisseurs seuls : elle est, en moyenne, de 5 à 1. Il faut faire la distinction entre la résine synthétique non catalysée, prête à l'emploi, et le produit total (résine + durcisseur) : la première forme est de beaucoup, la plus dangereuse. Le produit fini est le polymère non agressif, sauf s'il existe un suintement des constituants.

Les résines époxy font en effet partie des agents alkylants capables de se fixer sur les protéines qui, ainsi modifiées, deviennent de véritables allergènes (FOURNIER et GERVAIS).

Elles possèdent également un pouvoir irritatif, mais il est beaucoup moins important que celui des amines aliphatiques. Les expérimentations ont montré que ce pouvoir caustique est inversement proportionnel au poids moléculaire des résines. De plus, elles sont très faiblement irritantes en application unique, mais elles possèdent un effet cumulatif lors des applications répétées.

La symptomatologie clinique des dermatoses est monomorphe : aucune notion particulière n'est à ajouter aux descriptions de PLETSCHER, SCHUPPLI, REIPERT, et GRANDJEAN.

Après une période exempte de troubles, variant de 8 jours à quelques mois, un érythème bénin, très prurigineux, apparaît, localisé aux doigts, aux mains, mais parfois aussi aux avant-bras ou au visage. Il succède le plus souvent à des lésions apparemment primitives : il doit donc exister une phase irritative primaire créant une sensibilisation aux allergènes. Les malades signalent en effet, avant l'installation de leurs lésions, un état de sécheresse, de rugosité de la peau au niveau des régions atteintes.

Les lésions irritatives sont vraisemblablement en relation avec le pH alcalin des amines. L'alcalinité seule n'est pas l'agent dominant car certaines amines provoquent, même après neutralisation, des lésions de nécrose.

Les résines peuvent également jouer un rôle dans cette phase primaire, mais il demeure secondaire et n'est valable que pour les résines à faible poids moléculaire.

L'irritation cutanée primaire favorise une sensibilisation ultérieure aux résines, principaux allergènes, mais aussi à un moindre degré, aux amines elles-mêmes.

Si, le plus souvent, un arrêt de travail est nécessaire, il arrive cependant que des sujets poursuivent leurs occupations et il a pu alors parfois se produire une adaptation de la peau aux corps toxiques (phénomène de durcissement).

L'érythème desquame et disparaît en quelques jours ou en 2 à 3 semaines, en même temps que cessent les démangeaisons.

Mais très souvent, un exanthème fait de papules rouges avec vésicules apparaît. Le prurit devient très intense, provoquant des lésions de grattage. Il coexiste souvent un oedème du visage.

A ce stade, le travail est impossible, tant à cause du prurit presque insupportable, que de l'hyperesthésie des régions eczémateuses.

Dans la plupart des cas, lors de la reprise du travail au même poste, l'eczéma récidive souvent très rapidement, comme si les sujets possédaient une hypersensibilité à l'égard des résines en cause.

Parfois cependant, la reprise au même poste est possible. Elle ne peut être essayée qu'avec prudence et sous surveillance quotidienne ou pluriquotidienne du médecin du travail.

L'allergie peut quelquefois apparaître précocement et ne pas s'aggraver ultérieurement: une certaine tolérance est possible, chez certains sujets, longtemps et modérément exposés.

En règle générale, les accidents surviennent chez des sujets dont les doses d'imprégnation professionnelle sont très importantes, et chez les sujets sensibilisés. Il s'agit donc d'accidents de type immunologique faisant partie de manifestations retardées et tissulaires.

L'allergie aux amines aliphatiques, comme celle aux résines époxy, s'affirmera sur des faits bien établis :

- elle sera d'autant plus suspectée que l'eczéma est sévère,
- sa récidive, lors de la reprise du travail, après un arrêt prolongé, est un élément du diagnostic de sensibilisation.

L'eczéma peut, du reste, réapparaître au contact d'autres substances, traduisant une sensibilisation de groupe et la prédisposition individuelle d'un terrain allergique.

Le diagnostic de la sensibilisation doit reposer sur des tests épicutanés que l'on pratiquera avec les précautions habituelles, sur peau non modifiée, en épidermo-réaction, sous emplâtre adhésif (patch-test).

Les tests sont réalisés avec le monomère liquide éthoxylique, et avec les durcisseurs. Les malades sont testés avec la résine seule, le durcisseur seul, le mélange, les autres pro-

duits utilisés et, en particulier, les solvants, le produit fini.

Les allergènes, à l'état de vapeurs, doivent également être testés dans cet état par impact direct sur les téguments, sinon on risque de méconnaître l'effet de division de la matière en phase gazeuse et de ne pas tenir compte de tous les facteurs susceptibles d'intervenir.

Les durcisseurs doivent être largement dilués au 1/10 dans l'huile d'olive : malgré cette dilution, certains provoquent des réactions caustiques et des dilutions plus importantes doivent être utilisées. Par exemple, des dilutions aqueuses d'hexaméthylènediamine au $1/10^5$.

L'hexaméthylène-tétramine s'utilise en dilution à 50 p.cent dans l'huile d'olive.

Les résines éthoxyliques sont également diluées :

- dilution dans les solvants organiques du type méthyléthylcétone, mais le solvant risque de donner des réactions propres,
- dilution dans l'huile d'olive : le taux de dilution est variable selon les auteurs et varie de 1/100e à 20/100e. Il semble que la dilution au 1/100e soit suffisante. La lecture doit être faite après 48 et 96 heures.

L'aspect macroscopique des tests faits avec les résines est toujours celui d'un micro-eczéma : les lésions sont érythémateuses, prurigineuses et micro-vésiculaires.

Avec les amines aliphatiques, par contre, les réactions sont tantôt de type caustique, tantôt de type allergique.

C'est pourquoi il faut être très prudent dans l'interpétation des tests et ne pas attribuer à l'allergie ce qui est le propre de l'orthoergie.

Le test positif doit reproduire l'aspect clinique de l'eczéma : rougeur, oedème, vésicules et prurit constant et pathognomonique. Ces signes auront d'autant plus de valeur qu'ils reproduiront l'aspect de la dermite et qu'ils s'accompagneront d'une réaction focale au niveau de la dermite.

Il faut éliminer un effet caustique et refaire les tests prêtant à équivoque et donnant l'impression que l'on se trouve à la limite de l'action caustique et de l'action allergique.

Il convient alors de diluer le produit pour obtenir la réaction allergique pure : cependant, la discrimination entre l'effet caustique et l'effet allergique est très délicate et il faudra avoir recours à des tests collectifs : le produit caustique doit, malgré quelques variations de résistance individuelle des téguments, donner une réaction positive chez tous les sujets.

Ce problème des cas limites (microbrûlure, sensibilisation) est très important, car c'est celui de la séparation des dermites professionnelles et des dermatoses sans rapport avec le travail.

L'épreuve de concentration-dilution permettrait, dans certains cas limites, d'établir cette distinction entre orthoergie et allergie, mais seule la mise en évidence des anticorps cellulaires résoud cette question.

Ceci pourrait, au point de vue médico-légal, permettre, à partir du moment où l'authenticité de cette sensibilisation serait bien établie, de se poser la question de savoir si ces dermites devraient donner droit à réparation.

On peut donc dire que les amines sont sensibilisantes et que leur pouvoir caustique n'est pas sans jouer souvent (ou parfois) un rôle dans la genèse de cette sensibilisation.

-:-

CHAPITRE 4

-:-

ACCIDENTS OCULAIRES PROVOQUES PAR LES AMINES ALIPHATIQUES

-:-

Les expérimentations de SMYTH et CARPENTER ont montré le haut degré de toxicité des amines aliphatiques sur l'oeil du Lapin.

Nous avons vu comment les lésions oculaires provoquées par instillation d'une goutte de solution d'amine aliphatique pure ou diluée, dans l'oeil du Lapin, ont été classées selon la gravité des réactions obtenues.

1°- Cas minimes

Ces cas minimes sont expérimentalement rares. Quelques amines seulement semblent presque atoxiques pour l'oeil du Lapin. Elles provoquent des érosions minimes de l'oeil qui sont spontanément résolutives. A citer, en particulier, l'octadécylamine, la triisooctylamine, la triallylamine, la di-(tridécyl) amine et la bis-(a-méthylbenzyl)amine dont les lésions sont côtées de 1 à 2 dans la classification de SMYTH et CARPENTER.

2°- Cas moyens

Elles se caractérisent par :
- un oedème cornéen superficiel avec dépoli épithélial.

La sensibilité cornéenne est conservée.

Ces lésions peuvent paraître temporaires;

en fait, en l'absence de neutralisation, le toxique poursuit son action et continue à infiltrer la substance propre de la cornée. C'est pourquoi la lésion qui peut paraître bénigne les premiers jours, risque de s'aggraver progressivement et évoluer vers une atteinte des tissus nobles de la cornée et vers la brûlure grave.

3°- Cas graves

Elles se caractérisent par :
- l'atteinte du tissu propre, avec formation d'une plage d'opacité plus ou moins étendue du parenchyme.
- la production d'une plaque de sphacèle qui s'élimine, faisant place à une ulcération, que peuvent encore aggraver des lésions associées: hémorragies, sidérations ischémiques, placards nécrotiques.

Ces lésions sont celles que l'on observe plus souvent à l'expérimentation. Par exemple, l'éthylènediamine pure provoque en 24 heures des lésions cotées 8 dans une échelle de 1 à 10. En solution à 15 p.cent, les lésions sont encore très sérieuses ; mais à 5 p.cent, elles sont mineures et se limitent à l'oedème de la cornée.

Les monoamines et polyamines aliphatiques provoquent des lésions qui varient des stades 8 à 10 de la classification de SMYTH et CARPENTER, et les alkanolamines se révèlent également très actives sur l'oeil du Lapin, tant sous forme de liquide pur que de solution, les lésions oculaires s'étendant de 5 à 9.

Le tableau suivant résume le pouvoir toxique oculaire de quelques amines aliphatiques parmi les plus utilisées dans l'industrie :

Méthylamine	stade 9
Ethylamine	" 9
Diéthylamine	" 10
Triéthylamine	" 9
Diisopropylamine	" 9
Di-n-butylamine	" 9
2-Ethylbutylamine	" 9
Cyclohexylamine	1 goutte de solution à 50 % détruit l'oeil
Ethylènediamine	stade 8
Diéthylènetriamine	" 8
Triéthylènetétramine	" 9
1-8-Propanediamine	" 9
Isopropylamine	" 10
n-Butylamine	" 9
n-Hexylamine	" 8
2-Ethylhexylamine	" 9

La causticité des amines aliphatiques explique la gravité des lésions produites : en effet, elles sont pratiquement identiques à celles que l'on provoque expérimentalement par instillation d'un produit fortement basique.

Ainsi, la Triéthanolamine, moins alcaline que la diéthanolamine, est moins toxique pour l'oeil du Lapin, que la seconde, et a fortiori, que l'éthanolamine, la plus alcaline des trois, à partir d'un certain seuil de dilution, en solution d'égales concentrations.

Les lésions dépendent également de la dilution plus ou moins importante du toxique.

A l'état de solutions diluées, la toxicité oculaire de ces amines est diminuée.

Chez le Lapin la Diéthanolamine pure, ou en solution à 40 p.cent, provoque des effets oculaires identiques, tandis que la solution de Diéthanolamine à 15 p.cent produit des lésions très minimes.

La triéthanolamine en solution à 5 p.cent ne provoque aucune réaction oculaire.

Les amines suivantes (diisopropylamine, di-n-butylamine, diéthylamine, isopropylamine) sont parmi les plus alcalines et se révèlent les plus agressives pour l'oeil.

Les accidents oculaires provoqués par la manipulation des amines aliphatiques en milieu industriel, sont moins fréquents que les accidents cutanés. Mais leur connaissance est nécessaire car, outre les lésions oculaires que l'on considère comme étant dues à la basicité des produits, existent des manifestations ophtalmologiques particulières, propres à certaines amines, et sur lesquelles les travaux expérimentaux ont apporté des précisions pathogéniques.

Ces accidents peuvent résulter du contact direct de l'amine avec les muqueuses oculaires, ou du contact avec les vapeurs des produits volatiles : le risque d'atteinte par les vapeurs est le plus fréquent, en pratique industrielle, mais l'exposition aux vapeurs des amines volatiles ne produit pas les lésions les plus graves. En effet, il ne s'agit souvent que d'une irritation oculaire transitoire, avec larmoiement, oedème de la cornée pouvant aboutir à la perception de halos colorés autour de la lumière, vision bleue, dans le cas de certaines amines.

Au contraire, le contact direct de l'oeil avec les liquides, risque de provoquer des lésions sévères et souvent permanentes de l'oeil. Par exemple, l'éthylène-diamine peut provoquer ces 2 types de phénomènes selon que l'oeil est en contact avec les vapeurs ou en contact avec le liquide.

BRIEGER et HODES signalent que la fabrication et l'emploi industriel des amines aliphatiques présentent un réel danger, car toutes ces amines volatiles utilisées comme matières premières et parfois comme solvants dans l'industrie, produisent une irritation des muqueuses oculaires.

A une concentration suffisante, elles provoquent sensiblement les mêmes symptômes nécrotiques que l'ammoniac ; leur nocivité s'écarte d'autant plus de celle de ce dernier produit, qu'elles sont moins volatiles, compte tenu également du comportement pharmaco-dynamique qu'entraînent les chaînes carbonées.

Les accidents oculaires et leur évolution dépendent :

1°- De la nature du toxique :

La triéthanolamine se révèle, chez l'homme, peu dangereuse et E. BROWNING ne signale pas, dans ses travaux, l'existence de lésion oculaire provoquée par cette amine.

Au contraire, l'Ethylènediamine est très irritante pour les muqueuses oculaires.

Mais, pour l'homme comme pour l'animal, les lésions sont en général dues davantage à l'alcalinité des produits qu'à des effets dépendant d'autres propriétés et bien qu'un parallélisme parfait entre ces deux paramètres ne puisse pas être établi, les amines les plus basiques se révèlent être les plus dangereuses.

2°- De sa concentration dans l'atmosphère :

Les méthylamines sont irritantes pour l'oeil, après une exposition de courte durée, dans une atmosphère contenant 20 à 100 parties par million alors qu'aucun incident ne se produit pour une atmosphère ne contenant que 10 parties par

million de l'amine.

3°- De sa durée d'action :

BRUNO L. rapporte l'apparition de conjonctivites chez des ouvriers manipulant du Durcisseur D 951 (triéthylènetétramine), au bout d'un délai de 24 heures d'exposition au produit toxique, et disparaissant en 2 à 3 jours, sauf chez les sujets soumis à de nouveaux contacts qui présentaient alors des réactions plus graves.

Tous ces facteurs permettent d'établir un pronostic qui sera, en outre, fonction de la rapidité de l'institution des soins : le facteur essentiel est, cependant, la cessation de l'exposition au risque.

Cependant, chez l'homme, comme expérimentalement chez l'animal, l'évolution peut être difficilement prévisible, car les amines aliphatiques ont une action corrosive importante, et leur pouvoir de pénétration à l'intérieur du globe peut être très étendu et durable, l'action du caustique se faisant sentir au sein des tissus longtemps après l'accident. Ceci est lié à la solubilité dans les lipides qu'entraînent les chaînes carbonées.

Les lésions oculaires

Les lésions oculaires provoquées par contact direct des amines avec l'oeil ressemblent, en médecine humaine, à celles qui sont produites par l'expérimentation, et l'on retrouve: des conjonctivites et des altérations de la cornée : oedèmes, brûlures cornéennes d'aspect et d'évolution variables, selon l'intensité de la lésion initiale.

Sont à distinguer les stades suivants :

1°- Brûlures très superficielles :

La substance caustique a été enlevée immédiatement des culs-de-sac conjonctivaux par un lavage soigneux et complet. La cornée ne portera aucune trace de lésion. La sensibilité cornéenne restera normale.

La guérison est rapide et parfois spontanée.

2e stade :

La lésion cornéenne reste très superficielle sous forme d'un dépoli épithélial, avec oedème.

L'examen soigneux, après instillation de Fluorescéine montre une desquamation de l'épithélium cornéen. L'évolution demeure souvent favorable, mais elle est grevée, dans quelques cas, de séquelles à type de taies cornéennes, plus ou moins étendues et plus ou moins gênantes suivant leur siège.

3e stade :

Ces brûlures très graves sont heureusement très rares. Le tissu cornéen est atteint profondément ; une plaque de sphacèle se formera et s'éliminera, laissant une ulcération très longue à se cicatriser et une perte totale de la sensibilité de la cornée.

L'évolution de ces lésions reste indéterminée. Des complications viennent compromettre lourdement l'avenir fonctionnel de l'oeil : opacité séquellaire, infection secondaire (kératite à hypopion, iridocyclite exsudative) : lésions conjonctivales associées (hémorragies, atteintes palpébrales).

Si le pronostic est réservé dans les cas graves, il est des cas où une plaie qui paraît

bénigne au premier examen, va se révéler grave par son évolution vers un sphacèle progressif de la cornée.

. L'exposition aux vapeurs des amines volatiles produit le plus fréquemment :

- une irritation oculaire avec larmoiement et conjonctivite,
- parfois un oedème cornéen pouvant aboutir à la perception de halos colorés autour de la lumière.

Cette symptomatologie est parfois incomplète:
- l'Hexaméthylène-Diamine ne provoque qu'une irritation conjonctivale transitoire, car les vapeurs sont rapidement neutralisées par l'anhydride carbonique de l'air, sous la forme de carbamate d'hexaméthylène-diamine, sel stable sans action irritante.

- les vapeurs des Allylamines entraînent expérimentalement chez l'homme, une irritation oculaire avec larmoiement et l'on note une moins grande toxicité de la Triallylamine par rapport à la Mono- et la Di-Allylamine.

- une irritation transitoire des yeux se voit également chez les sujets exposés aux vapeurs des Méthylamines lorsque leur concentration dans l'atmosphère dépasse 10 parties par million.

Mais le plus souvent, tous les symptômes sont retrouvés, et l'un d'eux peut dominer les autres.

- La conjonctivite est pratiquement toujours présente et fait penser, selon TARA, qu'il s'agit plutôt d'agression caustique que de sensibilisation. Les conjonctivites allergi-

ques existent cependant véritablement.
- Les phénomènes d'irritation locale (picotement des yeux) sont la cause de l'alcalinité des amines.

L'exposition répétée à des concentrations de 5 à 10 parties par million de n-Butylamine et de di-n-Butylamine (pH 11,31) provoquent, selon certains auteurs (SMYTH et all.) des irritations sévères étendues, mais HANZLIK ne leur reconnaît aucun effet irritatif.

L'éthylènediamine et les Allylamines sont également des irritants oculaires puissants, mais, en ce qui concerne ces derniers, leur point d'ébullition élevé diminue le risque de brûlures par les vapeurs dégagées à température ordinaire.

- Les manifestations cornéennes :

Les manifestations cornéennes sont particulières à certaines amines seulement.

Elles consistent en un oedème de la cornée, entraînant des troubles visuels caractéristiques : perception des objets à travers un brouillard bleuté, "comme à travers de la fumée de cigarette", cette anomalie étant sensible spécialement autour des sources lumineuses, qui apparaissent entourées d'un halo. Ces troubles disparaissent spontanément en quelques heures.

- Les phénomènes sympathiques et parasympathiques oculaires

Depuis la publication d'A.J. AMOR 1949, ils ont été observés à plusieurs reprises chez des sujets manipulant les amines aliphatiques et rapportés dans la littérature par J.F.TREON

et ses collaborateurs, C.V. DERNEHL, M.E. GOLDBERG, H.E. JOHNSON, M.D. KIRLING, G. SMAGGHE.

Des travaux expérimentaux ont analysé les mécanismes de ces manifestations.

Les amines suivantes provoquent des troubles de la vision, et il n'est pas certain que d'autres amines ne puissent pas entraîner aussi des accidents oculaires semblables.

- Les Propylamines

Des troubles temporaires de la vision se voient après manipulation des amines suivantes:

- la Di-iso-Propylamine, lorsque sa concentration atmosphérique atteint 25 à 50 parties par million (J.F. TREON et Co.).

- L'Isopropylamine, pour une concentration de 10 à 20 parties par million. Mais, pour cette amine, le danger est moins grand, car elle n'est détectée dans l'air, par son odeur ammoniacale que quand sa concentration est de 5 à 10 parties par million.

La Diméthylaminopropylamine (D.M.A.P.A) . (G.L. SPAETH, IRVING, H. LEOPOLD), provoque des troubles oculaires à une concentration de 30 parties par million, concentration supérieure à la limite tolérable. Elle est utilisée dans la fabrication de certains médicaments.

- L'Ethylènediamine

Il a été rapporté des troubles de la vision et la perception de halos colorés autour des lumières chez les sujets exposés aux vapeurs d'Ethylènediamine.

Exemple : Bernard V..., Chimiste affecté à la fabrication d'un vaso-constricteur obtenu par malaxage de thymol et de chloroacétonitrile et condensation sur l'éthylènediamine.

Au cours de cette dernière manipulation, apparition brutale de vertiges très importants, de vomissements très abondants et d'une mydriase unilatérale.

puis les jours suivants, d'une conjonctivite bilatérale.

Jacques F..., conjonctivite bilatérale. Cause : port de lunettes souillées par de l'éthylènediamine.

- La Triéthylènediamine (GOLDBERG et JOHNSON)
- La Tétraméthylèthylènediamine
- La Triéthylènetétramine

provoque, chez les sujets exposés aux vapeurs de cette amine, des conjonctivites et, parfois, des troubles de la vision (BOURNE, MILNER, ALBERMAN 1959).

Exemple : Marie-France F..., 20 ans.

A la suite de manipulations de Triéthylènetétramine, apparition d'une conjonctivite avec oedème des paupières et eczéma du visage.

Traitement par collyres et pommades à base d'Hydrocortisone.

Récidive des mêmes phénomènes lors de la reprise du travail.

Changement de poste. Guérison sans séquelle.

- La N,N,N'N'-Tétraméthyl-1,3-butane diamine (TMBDA) (GOLDBERG, JOHNSON, SMAGGHE), liquide incolore, utilisé, ainsi que la Triéthylènediamine, comme catalyseur des polyuréthanes.

Citons également :

- La Triéthylamine

Exemples : Claude P..., 32 ans. Conjonctivite bilatérale avec photophobie intense qui se serait développée à la suite d'un contact avec des vapeurs de Triéthylamine lors de la purge de circuits de moteurs de fusée, lors d'essais.

Arrêt de travail de 8 jours. Traitement. Guérison sans récidive.

Jean R..., 59 ans
Employé depuis 15 ans dans une entreprise de produits chimiques.

A la suite d'un incident technique survenu au doseur de triéthylamine, l'ouvrier a dû vider le produit contenu dans la cuve, à l'aide d'une pompe à main.

Une heure après le début du travail, se plaint de troubles visuels, de sensation de brouillard devant les yeux.

Régression des troubles visuels au bout de 24 heures, sans traitement.

A présenté, par la suite, une conjonctivite bilatérale traitée par collyre. Soins, sans arrêt de travail.

- La n-méthyl-pipéridine,
- La n-méthyl morpholine,
- La n-éthyl morpholine,
- La diméthylamine,

rapportées par J. MELLERIO et R.A. WEALE.

Description clinique

Le tableau est caractéristique et correspond fidèlement à la description d'AUBINEAU.

Les sujets signalent que le soir, à l'issue du travail, ils perçoivent les objets à travers un brouillard "bleuté", comme à travers une fumée de cigarette, les sources lumineuses et, particulièrement les tubes fluorescents, leur apparaissant entourés par un halo.

Pendant la nuit, ces troubles rétrocèdent spontanément et la vision est intégralement restituée le lendemain matin.

Dans l'observation de SPAETH et LEOPOLD, il s'agit de 11 employés d'une entreprise chimique manipulant de la Diméthylaminopropylamine (DMAPA) et qui ont été examinés au Will's Eye Hospital de Philadelphie, pour "troubles de la vision".

En fin de journée de travail, leur vision était indistincte, embuée, et la plupart d'entre eux signalait qu'elle était bleue. Certains avaient remarqué que leur vision rapprochée était aussi perturbée que leur vision lointaine, mais d'autres, au contraire, jugeaient qu'elle était meilleure.

Ils voyaient moins bien quand la lumière était intense que dans la pénombre. Les objets éclairés par derrière étaient mal discernés. L'un d'eux se plaignait d'être incapable d'accommoder.

Le lendemain matin, lors du retour au travail, leur vue était tout à fait normale ; c'est pourquoi ils n'attachaient pas beaucoup d'importance à ces troubles temporaires. Ils n'en avaient, du reste, pas fait part à l'administration ou au service de Médecine du Travail de leur entreprise, qui ignoraient totalement ces faits.

En résumé, la symptomatologie oculaire était la suivante :

- Vision indistincte ..... : 11 cas
- Aveuglement ..... : 10 "
- Vision bleue ..... : 7 "
- Halos ..... : 4 "
- Douleurs oculaires ..... : 4 "
- Photophobie ..... : 2 "
- Mydriase ..... : 1 "
- Incapacité d'accomoder ..... : 1 "

Elle s'accompagnait de signes associés :

- Céphalées violentes ..... : 5 cas
- Nausées ..... : 4 "
- Vomissements ..... : 2 "
- Sialorrhée ..... : 1 "
- Surdité complète ..... : 1 "

L'examen ophtalmologique donnait les résultats suivants :

1°- Les conjonctives étaient indemnes de toute lésion.

2°- La chambre antérieure, le cristallin, la chambre postérieure, étaient normaux, ainsi que la mobilité oculaire.

3°- Trois patients présentaient une inégalité pupillaire et, chez deux de ceux-ci, les pupilles réagissaient lentement à la lumière.

4°- Dans trois cas, la cornée était légèrement floue avec une buée épithéliale (examen à la lampe à fente). Dans un cas, elle présentait un dépoli très net avec une buée épithéliale importante.

5°- La fluorescéine révéla, chez deux sujets, l'existence de taches cornéennes ponctuées tendant à former des traînées linéaires.

6°- La mesure de l'accommodation a été pratiquée, après avoir corrigé par des verres le vice de réfraction statique.

Le punctum proximum était plus rapproché quand les sujets signalaient des troubles de la vision que lorsque celle-ci était redevenue normale.

Les deux sujets chez qui l'examen avait montré des taches cornéennes furent examinés à plusieurs reprises jusqu'à ce que les examens ophtalmologiques soient devenus normaux :

- Un des sujets présenta des taches pendant deux jours,
- l'autre, pendant 8 jours.

7°- La tension oculaire ne fut pas recherchée pour éviter des modifications cornéennes secondaires, sans relation avec l'atteinte primaire.

Une première observation de SMAGGHE porte sur des ouvriers effectuant des essais de fabrication de mousse de Polyuréthane, à partir d'un prépolymère contenant, en mélange, un polyalcool, du diisocyanate de toluylène, et en faible quantité, des adjuvants dont la T.M.B.D.A. (N,N,N'N'Tétraméthyl-1,3 Butane diamine).

La ventilation des locaux où s'effectuait ce travail paraissait suffisante, cependant le personnel signalait, à l'issue du travail, qu'il percevait les objets "comme à travers une fumée de cigarette", cette anomalie étant particulièrement sensible autour des sources lumineuses qui semblaient être entourées d'un halo.

La nuit, ces troubles rétrocédaient complètement et la vision était intégralement restituée

le lendemain matin.

Le personnel qui avait, au laboratoire, étudié ces procédés en utilisant largement la TMBDA, sans précaution particulière, et préparé le complexe prépolymérisé n'avait signalé aucun trouble de ce genre.

Une deuxième observation concerne un ouvrier et un contremaître qui surveillaient la préparation, en atelier, d'un mélange de polyol et de divers adjuvants dont la TMBDA représentait moins de 2 p.cent du poids total, ce mélange s'effectuant à 60°.

Ils avaient signalé des troubles de la vision identiques à ceux décrits précédemment. Mais l'impression de brouillard s'accompagnant de photophobie nette, avait persisté plusieurs jours chez l'ouvrier, plus exposé que le contremaître.

L'examen ophtalmologique avait permis de constater : "un oedème de la cornée avec mydriase".

L'évolution s'était faite vers la régression des symptômes, mais malgré la disparition de l'oedème cornéen, l'acuité visuelle n'était redevenue normale qu'au bout de 8 jours, sans séquelle.

TENTATIVE D'EXPLICATION de la PATHOGENIE DE CES PHENOMENES et du MECANISME D'ACTION des AMINES. DISCUSSION

La découverte du mécanisme de l'action toxique est rendue compliquée par la diversité des symptômes en présence.

Il faut rechercher s'il existe un lien unissant :

- la coloration de la cornée,
- la buée épithéliale,
- les modifications de la pupille,
- les troubles de l'accommodation,
- les autres symptômes subjectifs (nausées, céphalées ...).

Selon certaines hypothèses (G.P. PALIAGA), les amines seraient introduites dans l'organisme par inhalation, et ces amines (ou leurs produits de transformation) seraient transportées vers l'oeil et perturberaient la fonction oculaire.

On peut alors penser que les amines, dans le courant sanguin, provoqueraient d'autres effets, mais cela n'a jamais été observé lors de réactions réversibles, comme la vision bleue.

En vue d'élucider ce problème, des études sur les animaux de laboratoire ont été entreprises par SPAETH et LEOPOLD, avec la Diméthylaminopropylamine, et par J. MELLERIO et R.A. WEALE qui ont expérimenté plusieurs amines, en particulier la tétraméthyléthylènediamine.

Bien que leurs protocoles d'expérimentations aient été un peu différents :

- instillation de solutions diluées de Diméthylaminopropylamine à des concentrations différentes, pour les premiers ;
- instillation d'une goutte de l'amine pure dans l'oeil du Lapin anesthésié, pour les autres,

les examens au biomicroscope et après instillation de fluorescéine ont montré des lésions identiques.

1°- Les amines provoquent tout d'abord des réactions de clignement des yeux et les surfaces internes des paupières ainsi que la membrane nyctitante deviennent très rouges.

Certaines amines provoquent parfois des petites hémorragies.

2°- Toutes les amines expérimentées lèsent la cornée et provoquent un aspect brumeux, des irrégularités et des escarres de sa surface auxquelles est associée une dessication importante.

En ce qui concerne la Diméthylaminopropylamine :

. Solution 1/10e	: Mise à nu de l'épithélium cornéen : coagulation partielle du stroma ;
. Solution 1/100e	: Brûlures cornéennes ressemblant à celles provoquées par la soude;
. Solution 1/100 000 (pH neutre)	: Plages de petites opacités ponctuées.

3°- Au bout d'un certain délai (quelques secondes pour la Diméthylaminopropylamine), la cornée devient bleutée et transparente, puis prend un aspect scléreux.

Si les lésions cornéennes provoquées par les solutions les moins diluées, très alcalines, peuvent être mises sur le compte de la seule alcalinité, il est difficile d'admettre que celle-ci soit la seule cause de l'apparition des taches ponctuées après instillation de solution très diluée, dont le pH est de 7,6.

Un des ouvriers exposés à des concentrations de 30 parties par million de Diméthylaminopropylamine (ce qui équivaut à une solution à 3/100 000) présentait, lors du premier examen, une buée épithéliale étendue avec des taches ponctuées diffuses bilatérales.

Trois jours après, quelques taches persistaient dans l'oeil droit, mais il ne restait plus que des traces au niveau de l'oeil gauche.

Les cornées demeuraient "nuageuses" dans leur ensemble, et les épithéliums présentaient des petites irrégularités ressemblant à des "facettes".

Neuf jours après le premier examen, des petites altérations des épithéliums cornéens étaient toujours visibles.

Etant donné que, chez l'animal, une solution à 1/100 000 de Diméthylaminopropylamine (D.M.A.P.A.) produit des lésions ponctuées, il n'est pas surprenant qu'elle ait également provoqué des lésions chez des sujets exposés, bien que les réactions oculaires chez l'homme soient généralement beaucoup moins intenses que chez le Lapin.

Néanmoins, les lésions ne sont sans doute pas dues uniquement à l'alcalinité de la D.M.A.P.A., car, à cette dilution, son pH est à peu près de 7,8, ce qui ne devrait pas produire de lésions punctiformes.

Les vapeurs des amines attaquent vraisemblablement la cornée, de façon directe, et la vision brumeuse provoquée par atteinte directe de l'épithélium cornéen serait due à l'effet Tyndall des protéines dénaturées.

Des perturbations des équilibres hydriques dans la cornée sont associées.

KINOSHIKA a montré que la Tétracaïne qui possède un groupe diméthylaminé, provoque une inhibition enzymatique dans le métabolisme de la cornée ; le même mécanisme intervient dans l'action toxique des moutardes azotées dont la formule est voisine (H. HERMAN et F. HICKMAN).

La vision embuée "comme à travers un rideau d'eau", signalée par les ouvriers paraît donc être secondaire à une inhibition des systèmes enzymatiques ; si celle-ci provoque des lésions cellulaires suffisantes, la cornée peut rester teintée après instillation de fluorescéine.

L'instillation de D.M.A.P.A., dans les yeux du Lapin, provoque une mydriase plus ou moins prononcée, qui peut être plus une traduction de la souffrance ou de la peur, qu'une réaction pharmacologique spécifique, car la même réponse s'observe avec d'autres substances toxiques, comme l'alcool. Le fond d'oeil demeure normal.

L'injection de la drogue dans la veine de l'oreille du Lapin non anesthésié, provoque, par contre :

- une mydriase, quand la concentration en D.M.A.P.A. de la solution injectée est très faible,
- un myosis, quand la solution de D.M.A.P.A. est plus concentrée.

Les changements de diamètre des pupilles sont peu importants et peuvent, avant tout, constituer des réponses non spécifiques sympathiques ou parasympathiques.

Cependant, la structure de la D.M.A.P.A. est telle qu'elle pourrait agir comme l'Acétylcholine

et posséder une action parasympathomimétique. Il est possible, qu'en solution très diluée, la quantité de D.M.A.P.A. injectée soit insuffisante pour supplanter la mydriase, réponse du sympathique à la douleur de l'injection, tandis qu'à une concentration plus forte, la D.M.A.P.A. provoque une réponse parasympathomimétique suffisante pour entraîner une constriction pupillaire.

Les céphalées, les nausées, la salivation qui ont été rapportées par plusieurs ouvriers peuvent être mises sur le compte de l'action parasympathomimétique de la D.M.A.P.A.

Il paraît cependant difficile de rattacher la mydriase qui pourrait être l'indice d'une inhibition parasympathique aux autres signes subjectifs traduisant une stimulation parasympathique.

Mais il est vrai que certains agents parasympathomimétiques se comportent comme des stimulants à des doses faibles et comme des inhibiteurs à des doses fortes : l'ésérine, la nicotine, l'acétylcholine en sont des exemples.

Il peut également exister une sensibilité différentielle des divers systèmes impliqués, permettant au système parasympathique d'être responsable des modifications enregistrées.

En conclusion, les taches cornéennes et la vision "embuée" apparaissent être le résultat de la dénaturation des protéines cornéennes par les phénomènes d'inhibition enzymatique.

Les modifications pupillaires, le rapprochement du punctum proximum et les symptômes associés (céphalées, nausées ...) peuvent être rat-

tachés à une action parasympathomimétique.

Dans les observations de SMAGGHE, il faut distinguer deux sortes de phénomènes de pathogénie distincte :

1°- Les troubles temporaires de la vision avec oedème de la cornée disparaissant spontanément sans traitement, sont apparus après une exposition des sujets à des concentrations assez faibles de vapeurs de T.M.B.D.A.

Les travaux expérimentaux de GOLDBERG et JOHNSON ont montré que les vapeurs de T.M.B.D.A possèdent une action irritative directe, mais temporaire, sur le globe oculaire, provoquant des modifications de la cornée.

Les troubles rapportés par les premiers ouvriers et par le contremaître seraient donc de simples phénomènes d'irritation cornéenne.

2°- Au contraire, l'ouvrier exposé de façon prolongée à de fortes concentrations de vapeurs de T.M.B.D.A. présentait une mydriase avec oedème de la cornée et perte de l'accommodation.

Ces troubles avaient régressé dans un délai de 8 jours.

On peut penser qu'il s'agit de manifestations provoquées par blocage sélectif des ganglions parasympathiques, bien qu'il n'y ait pas eu de troubles associés (hypotension, dépression du rythme et de la profondeur respiratoires).

-:-

CHAPITRE 5

-:-

MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES DUES AUX AMINES ALIPHATIQUES

-:-

Les observations de manifestations respiratoires mettant en cause les amines aliphatiques sont bien plus rares que celles de dermatoses. Comme pour celles-ci, on peut se demander s'il n'existe pas à côté des phénomènes banals d'irritation des muqueuses une possibilité de réactions allergiques.

En milieu industriel, l'atteinte respiratoire peut être aiguë par inhalation accidentelle de vapeurs très concentrées ou chronique par respiration d'air vicié pendant le travail.

Cliniquement, il s'agit surtout d'irritation des voies aériennes supérieures : muqueuses nasales et trachéales (rhinite, laryngite, trachéite), mais aussi, plus rarement, d'irritation bronchique (bronchite). Les concentrations provoquant des symptômes respiratoires sont très variables suivant les amines : les vapeurs lourdes sont les plus dangereuses.

L'odeur particulière de certaines amines constitue une nuisance supplémentaire.

Exemples :
- l'odeur ammoniacale des méthylamines est faible, mais est néanmoins détectable à une concentration inférieur à 10 ppm ; elle devient forte entre 20 et 100 ppm et franchement ammoniacale entre 100 et 500 ppm. De brèves

expositions à des concentrations de 20 à 100 ppm provoquent une irritation des muqueuses nasales et laryngées.

Aucun syndrome irritatif n'est à craindre lors d'expositions prolongées à moins de 10 ppm.

- les éthylamines, à une concentration inférieure à 25 ppm n'entraînent pas d'irritation des muqueuses.

- par contre, l'isopropylamine a une odeur ammoniacale pénétrante entre 5 et 10 ppm.

- les ouvriers exposés quotidiennement à des concentrations de 5 à 10 ppm de butylamines se plaignent d'une irritation du nez et de la gorge, ainsi que de céphalées. L'odeur des butylamines, légère à moins de 1 ppm devient forte entre 5 et 10 ppm, et très irritante si la concentration dépasse 10 ppm. Des concentrations de 10 à 25 ppm sont difficilement supportables, voire même insupportables, plus de quelques minutes.

Des expositions journalières à des concentrations inférieures à 5 ppm ne produisent aucun symptôme : la concentration limite suggérée est de 5 ppm.

Les faits suivants sont relevés dans la littérature :

- A une concentration supérieure à 25 ppm, les amylamines entraînent une irritation des voies aériennes supérieures.

- HART et LEAKE ont expérimenté les effets des allylamines sur des sujets : l'exposition accidentelle aux vapeurs provoque une irritation passagère des muqueuses nasales et ocu-

laires, un coryza et des éternuements. A faible concentration, l'odeur ammoniacale est caractéristique ; une bonne ventilation doit être prévue.

- POZZANI et CARPENTER ont fait respirer des vapeurs d'éthylènediamine à des volontaires : l'inhalation pendant 5 à 10 secondes de vapeurs à 200 ppm produit une sensation de fourmillement de la face et un picotement des muqueuses nasales ; à 400 ppm, l'irritation nasale devient très sévère. La concentration permissible dans l'atmosphère des locaux a été fixée à 10 ppm.

- L'hexaméthylènediamine est également irritante pour les ouvriers qui la manipulent ; il en est de même de la diéthylènetriamine, de la triéthylènetétramine qui provoquent une irritation des muqueuses nasales et pharyngées, guérissant sans séquelle.

Un cas d'oedème aigu du poumon a été rapporté par WATROUS chez un ouvrier exposé accidentellement à des vapeurs de diéthyl bétachloroéthylamine, amine tertiaire utilisée dans la fabrication de médicaments synthétiques (Atébrine, anti-histaminiques de synthèse).

LOIT et FILOV ont étudié l'action irritante de certaines amines (butylamine, amylamine, octylamine, nonylamine, décylamine ; diéthyl, dibutyl-, dihexyl-, dioctyl-amines ; triéthyl-, tributyl-, trihexyl-, trioctyl-amines), sur des volontaires humains. Les patients inspiraient, durant une minute, à travers un masque, de l'air contenant de la substance. L'action des amines a été évaluée d'après les sensations subjectives des patients. Chaque substance a été expérimentée sur deux personnes, à la concentration de 0,3 mg/litre.

Aucune des amines aliphatiques, à cette concentration, et d'après les sensations subjectives, n'a provoqué d'action irritante nette. Seule, une forte odeur a été signalée par tous les sujets.

La possibilité de manifestations respiratoires allergiques n'est pas exclue par certains auteurs.

BOURNE a signalé plusieurs cas de réactions allergiques aiguës de type asthme bronchique causées par le contact des amines aliphatiques utilisées comme durcisseurs.

BIRMINGHAM et DERNEHL ont rapporté également quelques observations identiques ; PLETSCHER, SCHUPPLI et REIPERT ont observé deux bronchites chroniques avec asthme intriqué, sur dix-huit ouvriers étudiés.

Une observation, recueillie dans le service du Docteur CAVIGNEAUX, concerne un ouvrier soumis aux vapeurs d'éthylènediamine : son travail consistait à faire des prélèvements en vue d'analyses. Au bout de deux mois de travail, il a présenté, brutalement, des crises de dyspnée asthmatiforme caractéristique, dont le déclenchement était, de toute évidence, influencé par son travail.

Après un arrêt de travail, il a été changé de poste. Quelques mois plus tard, alors qu'il séjournait dans l'atelier où s'effectuaient les prélèvements, survenue de nouvelles crises d'asthme semblables aux précédentes.

Il existe donc une allergie très probable à l'éthylènediamine, comme en témoigne la crise de dyspnée brutale identique à celle des

asthmes par sensibilisation à un allergène lors d'un nouveau contact avec celui-ci : cependant, il faut regretter que des tests allergiques n'aient pas été pratiqués. DERNEHL a observé plusieurs cas d'asthme allergique à l'éthylènediamine. La triéthylène-triamine, la triéthylène-tétramine, l'hexaméthylène-diamine sont réputées être également des allergènes. Mais le diagnostic d'allergie respiratoire aux amines appelle des réserves, car les amines incriminées sont rarement utilisées seules : elles sont, le plus souvent, combinées aux résines époxy et il est difficile de faire la part de ce qui revient au processus irritatif et de ce qui est allergie.

Ainsi, MEHL a étudié l'observation d'un peintre au pistolet ayant présenté des manifestations respiratoires suspectes d'asthme allergique, après pulvérisations de résines époxy. Il rejette ce diagnostic car la crise de dyspnée nocturne n'est pas apparue brutalement, mais après une période d'oppression thoracique ve pérale qui a duré au moins quelques jours. De plus, après la crise dyspnéique, la régression des symptômes n'a pas été complète.

Enfin, lors de la reprise du travail, l'ouvrier n'a pas repris le même poste, mais est resté dans le même atelier et a été amené à inhaler des émanations du produit : il n'y a pas eu de crise de dyspnée brutale typique des asthmes par sensibilisation, lors d'un nouveau contact avec l'allergène.

Il conclut que les résines et les durcisseurs ne sont dotés d'aucun pouvoir allergique à l'égard des muqueuses respiratoires, mais agissent comme des irritants non spécifiques.

OLTRAMARE pense également que ces troubles respiratoires sont avant tout des phénomènes banals d'irritation des muqueuses mais signale cependant un cas d'asthme allergique à la résine époxy et au durcisseur (test épicutanés positifs) associé à un eczéma et à une hyperéosinophilie persistante.

TOLOT, COLIN et SOUBRIER rapportent l'observation d'un ouvrier de 60 ans, exposé aux vapeurs et aux poussières d'araldite et de polyamines. Il a présenté des crises de dyspnée asthmatiforme caractéristique, de durée variable, dont le déclenchement est manifestement influencé par l'exposition aux vapeurs.

Les tests cutanés ont montré une sensibilisation discrète pour la résine, et très intense pour le durcisseur.

Ce sujet présentait sans doute un terrain prédisposé dont témoigneraient un épisode bronchique ancien, banal et isolé, datant de 40 ans, et l'exposition au risque silicotique sans aucune traduction radiologique. Cet homme a un tempérament allergique car le pouvoir histaminopexique du sérum est nul ; il existe, de plus, une étroite relation entre le début de l'exposition aux poussières et aux vapeurs et celui des manifestations allergiques.

La sensibilisation à la résine et au durcisseur est, par ailleurs, prouvée par la nette positivité des tests épicutanés.

Il convient donc d'être très circonspect avant de mettre en cause les vapeurs des amines, devant une dyspnée d'aspect asthmatiforme, et de ne pas conclure trop hâtivement à une allergie respiratoire. La symptomatologie

et l'évolution de la maladie doivent être celles d'un asthme allergique : brutalité de la crise initiale, perturbations des épreuves fonctionnelles respiratoires, positivité des tests, et surtout reprise d'une crise asthmatique lors d'un nouveau contact avec l'allergène.

-:-

CHAPITRE 6

-:-

AUTRES MANIFESTATIONS DUES AUX AMINES ALIPHATIQUES

-:-

Les manifestations cutanées, oculaires, respiratoires dues aux amines s'accompagnent souvent de signes généraux.

Des observations de manifestations oculaires montrent qu'elles sont souvent associées à des phénomènes généraux fugaces telles que céphalées, vertiges, démarche ébrieuse.

Passant en revue les problèmes de l'hygiène du travail lors de l'utilisation des amines aliphatiques supérieures dans l'industrie du potassium, DEMESHKEVITCH note que la contamination des mains des opérateurs s'accompagne très souvent de céphalées, d'asthénie, d'inappétence, de nausées, de vomissements, de douleurs épigastriques et de douleurs thoraciques.

Les examens objectifs des travailleurs ont montré certaines atteintes du système nerveux végétatif : dermographisme accentué, élévation de la sudation, cyanose des poignets. Il existait, par ailleurs, une abolition des réflexes cornéens et de la déglutition, un tremblement des paupières et des doigts, et une hyper-réflectivité tendineuse.

Au point de vue hématologique, on a observé

chez les individus ayant eu des contacts prolongés (supérieurs à 2 ans) ou très importants, avec les amines (opérateurs des installations aminées, opérateurs de l'amination et de la centrifugation) :

- des anémies légères accompagnées de réticulocytose,
- un léger abaissement du taux de l'hémoglobine,
- une légère thrombopénie (150 000 à 190 000).

La surveillance hématologique prolongée d'ouvriers manipulant de façon continuelle des résines et leurs durcisseurs polyaminés n'a jamais montré d'anomalies notables, sauf, chez quelques sujets, une éosinophilie légère et transitoire.

Pourtant, ces corps se sont révélés présenter expérimentalement des actions radio-mimétiques: activité anti-tumorale, effets carcinogéniques, cytotoxiques, spermatogénétiques.

Troubles hépatiques : PLETSCHER, SCHUPPLI, REIPERT ont pratiqué 18 fois des bilans hépatiques chez les ouvriers des résines synthétiques : les réactions de floculation ont été 6 fois anormales, en dehors de tout alcoolisme, d'ictères ou de maladies infectieuses. Ces troubles sont mis sur le compte des durcisseurs (triéthylène, tétramine) et de leurs toxicités.

On a rapporté une observation d'hépatite aiguë suivie d'un eczéma chez un ouvrier ayant manipulé de l'hexaméthylènediamine.

La plupart des auteurs et en particulier BOURNE et MORGAN, pensent qu'il s'agit de phénomènes purement irritatifs des muqueuses sans cependant exclure la possibilité de réactions d'ordre allergique.

CHAPITRE 7

-:-

PREVENTION DES ACCIDENTS PROVOQUES PAR LES AMINES ALIPHATIQUES

-:-

Les mesures de prévention des accidents provoqués par les amines aliphatiques ont essentiellement pour but :

1°- d'éviter tout contact cutané ou oculaire lors de la manipulation des produits (particulièrement à l'état liquide).

2°- d'éliminer tout risque d'inhalation de vapeurs et de projection dans les yeux.

Les précautions à prendre lors de la manipulation et l'emploi des amines sont le plus souvent décrites dans les brochures rédigées par les fabricants à l'usage des utilisateurs.

Les mesures techniques de prévention

Il convient de prévoir :

1°- Une fabrication en circuit fermé (dans la mesure du possible).

2°- Un stockage dans les conditionnements appropriés : il est, par exemple, recommandé de stocker la monoéthanolamine et la triéthénolamine dans des bacs d'acier inoxydable, sous protection d'un gaz neutre (azote), et comportant un système de réchauffage à vapeur basse pression ou eau chaude. Il faut également éviter l'emploi de métaux cuivreux (laiton,

bronze), d'alliages légers pour la tuyauterie, les vannes, les pompes, car la mono et la triéthanolamine les attaquent. Des précautions semblables sont à prendre pour la diméthylamine. Les amines inflammables nécessitent aussi des précautions particulières : l'isopropylamine, très inflammable, doit être écartée de tout contact avec des étincelles d'électricité statique, les incendies sont difficiles à combattre à cause de la facilité de réinflammation des vapeurs.

3°- Une ventilation suffisante des locaux et des postes de travail où les amines sont utilisées. La ventilation naturelle est souvent insuffisante. L'évacuation des vapeurs nécessite une aspiration appropriée à l'emplacement de leur production. Les postes de travail doivent être aménagés de façon que les vapeurs ne puissent pas mettre en danger le personnel (hottes d'aspiration ..) - Le dispositif de ventilation ne comprendra pas seulement des bouches d'aspiration convenables, mais aussi une arrivée d'air frais. La quantité d'air frais pulsé sera de préférence plus petite que le volume évacué, créant ainsi dans les locaux une mise en dépression qui évite une diffusion des vapeurs nocives dans les ateliers voisins. Les vapeurs des amines sont plus loudres que l'air, les bouches d'aspiration doivent être placées non seulement au plafond mais aussi au ras du sol. Le système d'aération pour un local destiné à la manutention des amines doit être à même de maintenir la concentration des vapeurs d'amines en dessous des valeurs limites de concentration données habituellement dans les tableaux. Ceux-ci n'ont d'ailleurs qu'une valeur indicative car les méthodes de détermination des concentrations des substances toxiques dans l'air ne sont pas normalisées d'un pays à l'autre, et

souvent, dans un même pays, d'un laboratoire à l'autre, que ce soit sur le plan biologique ou sur le plan analytique, ainsi qu'il apparaîtra dans le chapitre suivant.

Les mesures de protection individuelle

Dans la préparation et la manipulation des amines, l'hygiène personnelle joue un rôle particulièrement important. Tout contact de la peau avec ces substances devant être évité, il faut mettre à la disposition des ouvriers les moyens de protection nécessaires tels que: gants de caoutchouc, ou de plastique, gants doublés, tabliers de travail. Si l'on utilise des gants, on veillera à ce que leur côté intérieur ne se salisse pas, car les souillures provoquent rapidement des irritations et des lésions cutanées. En effet, avec les gants, on ne peut éviter que la peau ne se ramollisse sous l'effet de la transpiration et ne devienne ainsi plus sensible aux actions chimiques. Certains auteurs préconisent, à défaut de gants, d'enduire les mains et les avant-bras de crèmes protectrices diverses dont certaines à base de silicone. Mais le personnel devra prendre soin de se laver soigneusement les parties découvertes de temps en temps, l'effet barrière de la crème aux silicones étant transitoire.

Les tabliers de travail caoutchoutés constituent une bonne protection contre les amines qui, à l'état liquide, imprègnent facilement les tissus, pénètrent même à travers les vêtements de travail et peuvent agir ainsi sur la peau.

Les lésions oculaires ne peuvent être sûrement évitées qu'en portant continuellement des lunettes de protection : lunettes complètement

fermées ou lunettes légères avec protection latérale.

Les mesures de prévention médicale

1°- Lors d'un contact direct des amines avec la peau, il est recommandé de pratiquer un lavage immédiat. Certains recommandent un lavage immédiat, abondant et prolongé à l'eau, d'autres préconisent un lavage avec une solution diluée (1 à 2 p.cent) d'acide acétique suivi d'un rinçage à l'eau et au savon. Des soins appropriés seront donnés en milieu spécialisé pour éviter toute complication de la brûlure initiale.

2°- En cas d'éclaboussure d'amine dans l'oeil, il est recommandé de le rincer immédiatement à l'eau (si une solution de bicarbonate de sodium à 2 p.cent se trouve à portée de la main, on l'utilisera ensuite de préférence). Le lavage à l'eau devra être prolongé et sera effectué à l'aide d'un bon courant d'eau à basse pression (fontaine de lavage des yeux). Il faut insister longuement car les brûlures sont très souvent insidieuses et risquent d'être plus graves que celles provoquées par la soude ou l'ammoniaque ; l'effet conjonctif n'est en effet, pas immédiat. Après les premiers soins, le brûlé sera examiné par un ophtalmologiste. Il ne faut pas traiter les lésions oculaires avec de l'huile ou des solutions huileuses car celles-ci aggravent les lésions.

3°- En cas d'ingestion accidentelle d'amines, il faut neutraliser immédiatement par absorption de solutions acidulées (vinaigre, jus de citron). En règle générale, il ne faut pas pratiquer de lavage d'estomac, mais faire

boire abondamment. Tout risque de choc doit être prévenu en réchauffant le malade et en lui administrant des toni-cardiaques et des analeptiques respiratoires.

La prévention médicale a aussi pour but d'écarter des postes où sont manipulées les amines suspectes d'être allergisantes, les personnes présentant des phénomènes allergiques cutanés ou respiratoires, des affections pulmonaires chroniques et des troubles oculaires caractérisés (vue très défectueuse, borgnes par exemple).

Enfin la prévention des accidents sera favorisée par l'éducation du personnel : affiches, conférences, films... moyens habituels et efficaces de la lutte contre les accidents.

-:-

CHAPITRE 8

-:-

LEGISLATION DU TRAVAIL

-:-

Selon la législation actuelle, les affections provoquées par les amines aliphatiques ne sont pas indemnisables en tant que maladies professionnelles.

1°- Les accidents aigus (brûlures, cutanées ou oculaires) sont souvent considérées par les Caisses de Sécurité Sociale comme des accidents de travail.

2°- Les autres accidents (en particulier les dermites) sont pris en charge en principe au titre du régime général. Parfois, l'évolution des lésions donne lieu à des changements de régime :

Exemple : Un employé d'une entreprise de produits chimiques manipulant de l'éthylènediamine présente une dermite érythémateuse de la paupière gauche. Celle-ci est indemnisée dans le cadre du régime général.

Mais la dermite s'étend très rapidement aux joues et aux régions temporales à la suite d'une exposition prolongée aux vapeurs d'éthylènediamine. Devant le caractère brusque de cette aggravation, l'accident de travail est reconnu avec arrêt de travail de 2 mois.

Lors de la reprise du travail, après guérison apparente, un changement de poste est déci-

dé. Mais l'employé travaille, à titre exceptionnel, pendant quelques jours, à proximité des postes où l'on manipule l'éthylènediamine.

Une dermite de la face apparaît : nouvel arrêt de travail que la Sécurité Sociale refuse de prendre sous le régime des accidents de travail, mais qu'elle indemnise au titre du Régime Général.

3°- Quand d'autres produits figurants sur les tableaux des maladies professionnelles sont utilisés en même temps que les amines aliphatiques, certaines dermites peuvent leur être attribuées (à tort ou à raison) et être ainsi indemnisées en maladies professionnelles.

Cette législation entraîne le mécontentement fréquent des malades dont certaines s'adressent aux Commissions de Recours Gracieux pour demander que leurs lésions consécutives à leur travail soient considérées comme des maladies professionnelles.

Plusieurs solutions pourraient être envisagées pour atténuer les critiques que ce système de législation soulève :

1°- Utiliser la présomption d'origine : mais elle risque de conduire à des abus. Certains malades dont l'affection n'est pas d'origine professionnelle peuvent recevoir une indemnisation.

Il paraît possible de prévoir une présomption d'origine pour les dermo-épidermites au cours de la manipulation d'amines à réaction alcaline et pour les dermites eczématiformes allergiques provoquées par les autres dérivés aminés, de limiter la présomption d'origine aux cas où il y a récidive après nouvelle exposition au risque (ainsi que cela a été réalisé

pour le nickel, la chlorpromazine et la Pénicilline).

2°- Indemniser toute dermatose reconnue d'origine professionnelle en conservant la liste des maladies professionnelles par présomption de même que la législation des accidents de travail.

Mais, dans le cas des résines époxy par exemple, il est difficile de déterminer de façon précise l'agent causal (résine, durcisseur aminé, solvant).

3°- Indemniser les eczémas de sensibilisation à condition de prouver que le produit intervenant dans le travail joue un rôle dans l'apparition de la dermite à la fois par l'enquête, par l'évolution et les tests épicutanés.

L'enquête sera faite sur les lieux du travail, par le médecin de l'usine.

La réapparition de la manifestation allergique après un arrêt de travail, un traitement et la guérison apparente, lors de la reprise du même poste pourrait constituer un critère clinique de l'existence d'une allergie et faire admettre qu'il s'agit d'une maladie professionnelle.

De plus, la pratique des tests épicutanés semblait permettre de s'orienter vers une procédure d'indemnisation individuelle fondée sur des faits précis et de mécanisme dûment démontré (Symposium sur les dermatoses professionnelles - Lille 1955), mais on commence à penser que les tests sont loin d'être infaillibles.

Mais malgré son intérêt primordial, la pratique des tests se heurte à des difficultés :

- Il est souvent difficile de faire des tests dans le milieu même du travail pour des raisons psychologiques. Il est déconseillé au médecin du travail de les pratiquer.

- Les malades craignent parfois non sans raison, les conséquences d'un test avec un produit allergisant : la sensibilisation de certains malades peut être telle que les tests peuvent prendre une allure suffisamment spectaculaire pour inciter à leur utilisation parcimonieuse.

Cependant, l'existence de tests épicutanés positifs et la récidive de la dermatose après reprise du travail sont en faveur d'une sensibilisation.

4°- Pour prévenir tout abus, les cas discutables seraient soumis à un collège de trois experts : un médecin du travail, un médecin légiste, un dermatologue.

Par ailleurs, l'inscription éventuelle des maladies par amines aliphatiques aux tableaux des maladies professionnelles pose le problème de savoir comment pourrait s'effectuer cette inscription.

Enfin il a été suggéré d'élargir le cadre des limites d'application du tableau 15 réservé aux maladies professionnelles provoquées par les amines aromatiques, aux affections professionnelles provoquées par les dérivés aminés. Mais il est difficilement possible de se baser sur l'homologie d'action pathologique, car il n'en existe pratiquement aucune entre les amines momatiques et aliphatiques - excepté leur pouvoir de pénétration dans la peau et leur basicité responsable d'irritations cutanéo-muqueuses. Elles sont allergisantes les unes et les autres mais ces propriétés ne suffisent pas à les identifier.

CHAPITRE 9

-:-

TOXICOLOGIE CHIMIQUE DES AMINES ALIPHATIQUES

-:-

Les questions analytiques liées aux amines aliphatiques se ramènent aux points suivants :

1 - Identification et dosage des amines dans l'air et l'eau
2 - Même question, s'agissant de l'organisme, vivant ou post-mortem
3 - Méthodes générales de séparations, modes d'identification ou réactions analytiques, dosage des amines aliphatiques.

L'aspect analytique fait intervenir les méthodes de séparation toxicologiques classiques, les réactions de groupe décrites en particulier dans les ouvrages de POIRIER, PESEZ et BARTOS (1-2), des méthodes d'isolement, d'identification et de dosage en chromatographie gazeuse et les méthodes optiques (infra-rouge en particulier). Une présentation d'ensemble de ce domaine existe dans l'ouvrage cité en référence (3).

I - Identification et dosage des amines dans l'air et l'eau

La n-butylamine (4) présente une dose léthale minimum, mal connue, qui paraît être de quelques ppm dans l'air, d'où l'intérêt prophylactique de son dosage.

L'air étant prélevé et lavé en solution d'alcool isopropylique, la réaction à la ninhydrine est sensible à 0,1 ppm de butylamine dans 1/4 de mm3 environ d'air (un pied cubique) ; la technique est celle de DAVIES, WOLFE et PERRY (5), la coloration bleu-violet (pourpre de Ruhemann) est mesurée à 575 mμ . Ainsi 100 ppm de n-butylamine sont mesurées par une densité optique de 0,7 environ. La même réaction serait applicable à de nombreuses amines (éthylamine, propylamine, amylamine, hexylamine). Des techniques peuvent être plus élaborées atteignant la sensibilité de 1 à 10 μ g d'amines (6-7).

Les ALKANOLAMINES (éthanolamine, 2-méthylaminoéthanol, 2-diéthylaminoéthanol) ont des seuils de toxicité dans l'air non nettement connus. La mesure (8) est sensible à 0,05 ppm de diéthanolamine ; ou 0,1 ppm de 2-méthylaminoéthanol dans 25 litres d'air, mesurés par une densité optique de 0,02. L'air étant lavé par de l'eau, éventuellement par l'acide sulfurique N/100, une prise d'essai contenant 100 à 150 μ g d'amine est traitée par une quantité connue de bichromate de potassium, qui est partiellement réduit au stade de Cr III par l'amine, la quantité non réduite étant dosée par la diphénylcarbazide. A remarquer que cette méthode n'est certes pas spécifique des amines en question.

Les éthanolamines sont dosées dans l'air par la réaction à l'acide violurique, d'ailleurs peu spécifique. Les seuils indiqués sont de 0,02 à 0,03 mg, avec des maxima de 2,6 à 2,9 mg dans 4 à 5 cm3 de liquide (9).

Dans le milieu naturel aqueux, la pollution par la diéthanolamine ne doit pas dépasser 1 mg par litre, et pour la triéthanolamine

5 mg/l. Les doses LD.50 sur les Souris et les Cobayes sont de l'ordre de 2 à 3,5 mg pour la diéthanolamine et de 5 à 8 mg pour la triéthanolamine (10).

Le diéthylaminoéthanol (II) est dosé dans l'air. L'eau, ayant lavé l'air, dans laquelle la dose de l'amine à doser ne doit pas dépasser 30 µg , est épuisée par le dichlorure d'éthylène. A la phase organique, est ajouté le réactif au méthylorange (réactif saturé d'acide borique et de bichlorure d'éthylène). Du liquide obtenu, une partie est diluée par l'alcool éthylique absolu et acidifiée par une quantité connue d'acide sulfurique ; la coloration est mesurée à 540 mµ . La densité optique décroît évidemment avec la quantité d'amine croissante, et passe de 0,3 en l'absence d'amine à 0,26 pour 30 µ g de l'amine. La méthode semble peu sensible et non spécifique. La même réaction utilisant le méthylorange, appliquée aux amines aliphatiques (12) est également indiquée d'autre part (13).

On dose les amines suivantes dans l'air au moyen du 2-4 dinitrochlorobenzène (1 à 6) : diméthyl-, éthyl-, diéthyl-, propyl-, butyl-, hexyl-, benzyl-, amines, éthylènediamine, hexaméthylènediamine, diméthylformamide, morphiline, pipéridine, hexaméthylène-imine, éthylène-imine. La coloration jaune obtenue en milieu carbonaté est extractible par le chloroforme ; la sensibilité atteint 1 à 10 µg/cm3. Les éthanolamines donnent une sensibilité très inférieure (500 à 1000 µg/cm3). Le 2,4 dinitrofluorobenzène ne conférerait pas plus de sensibilité que le réactif chloré; il est employé pour le dosage des polyamines des métabolismes biologiques (14).

La monoéthanolamine est mesurée dans l'air, après barbotage dans l'acide chlorhydrique

N/100, par le p.nitrophényldiazonium (1 à 6); le domaine d'application est de 1 à 10 µg d'amine. Les monoalkanolamines en général sont dosées dans l'air par la réaction avec les nitrites (méthode de Van SLYKE) (3-15).

Les amines secondaires (diméthyl-, diéthylamine, morphiline, pipéridine, éthylène-imine) donnent la réaction du dialkyldithiocarbamate de cuivre (6) ; l'air est épuisé par barbotage dans l'alcool éthylique, et la sensibilité est de 2 à 10 µg. La même réaction est appliquée au dosage des amines secondaires dans les urines, les amines tertiaires étant déterminées par la réaction à la sulfonephtaléine halogénée, donnant un sel acide de la forme quinonique, coloré en jaune (16).

La diéthylamine est également dosée en milieu éthylique, le sulfure de carbone conduisant au diméthyldithiocarbamate, que l'on fait réagir avec le cuivre ; mesure à 445 mµ (17).

Les amines tertiaires donnent la réaction à l'acide citrique, en milieu d'anhydride acétique et les réactions aux hétéropolyacides phosphomolybdiques et tungstiques (6).

La triéthylènetriamine est dosée dans le lait, où elle peut être introduite par les doseurs de débit en résines époxy, dans l'industrie laitière ; la réaction est faite à l'aide du nitroprussiate (1-18) ; la réaction vaut également pour les amines contenant des groupements aryl.

2 - Application aux milieus biologiques

La benzoquinone, en solution dans l'alcool n.butylique et la pyridine, donne une coloration orangé-jaune, en milieu alcoolique, avec

les éthanolamines ; la réaction est indiquée pour les milieux de l'organisme et les tissus, foie par exemple ; la limite de sensibilité atteint 0,5 à 1 µ g (19-20). Les méthyl- et diméthyl-amines sont dosées par la p.benzoquinone à 480 m µ (21).

La méthode de BERTHELOT à la quinine-imine, faite au moyen du phénol et de l'hypochlorite, avec l'azote ammoniacal ou aminé, est employée sous diverses variantes. La technique au thymol-hypobromite, est indiquée en biologie pour les méthyl-, diéthyl-, isosopropylamines, l'éthanolamine etc.. (22). La coloration est extractible par l'alcool butylique (23). En vue du dosage de l'azote aminé dans le sang, la technique est applicable directement après défécation à l'acide trichloracétique (24). Parmi les nombreuses formes que peut prendre cette technique, celle utilisant le salicylate de sodium et l'hypobromite, déjà indiquée (25), est à nouveau mentionnée avec l'adjonction de nitroprussiate et de dichloro-isocyanurate (26).

La réaction à la ninhydrine (ou 1-2-3 tricétohydrindène), déjà citée ci-dessus, est originalement une réaction des acides aminés, connue comme telle depuis plus d'un demi-siècle (27), bien qu'en fait elle s'applique aux amines elles-mêmes, ainsi qu'à l'azote ammoniacal. Le groupement aminé est ainsi dosé comme élément de diagnostic dans le L.C.R. (28). En chromatographie sur papier, la ninhydrine sert au dosage de l'éthanolamine dans les fruits (29). Le réactif ninhydrine-hydrindanthine (forme réduite de la ninhydrine) est sensible entre 0 et 5 µg d'azote ; à l'échantillon (1 à 2 cm3) est ajouté 1 ml du réactif (en solution de méthylcellosolve et tampon céto-acétique à pH 5,5) ; passage au bain-marie

et 5 cm3 d'alcool au demi ; maintien à 30°C pendant 1 heure. En cuve de 1cm,5 µ g d'azote donnant une densité optique de 1 environ ; le blanc exempt d'azote donne une densité optique de 0,05 à 0,1 (Observations personnelles). La réaction selon la technique de MOORE et STEIN (30) est applicable aux acides aminés (31). Les amines aromatiques primaires ne donnent pas la réaction, alors que les amines aliphatiques en général la donnent ; les amines aliphatiques primaires ont leur maximum d'absorption à 570 m µ . S'agissant de déviations pathologiques du métabolisme, différentes méthodes concernent la chimie analytique des amines.

Un accroissement des amines libres du sang, de l'urine et du L.C.R. accompagne certaines hépatites. La réaction du I-fluoro-2-4-dinitrobenzène (1-32-33) est appliquée à ces milieux ; elle est testée d'autre part en ajoutant, à l'urine ou au sang de sujets indemnes, des amines : méthyl-, diméthyl-, éthyl-, diéthyl-, n-propyl-iso-propyl-, n-butyl-, isoamyl-amines, éthanolamines, β phényléthylamine, pipéridine, histamine, tyramine, tryptamine.

3 - Réactions générales

Les amines primaires (34) réagissent avec l'aldéhyde succinique (que donne in situ le 2-5 diméthoxytétrahydroxyfuroxane) en formant un dérivé du pyrrol N substitué, lequel, réagissant avec la p.(diméthylamino)benzaldéhyde, ou la p.(diméthylamino)cinnamaldéhyde donne les colorants iminés au noyeu pyrrol. Avec le colorant benzadéhydique, la coloration est lue vers 527 et 557 m µ ; avec le réactif cinnamique vers 640 m µ . Il s'agit des allylamines, éthylénediamines, butylamines, octa-

décylamines etc... Les coefficients d'extinction moléculaire sont de l'ordre de 5 à $6,4.10^4$ pour le premier réactif, et de $5,9.10^4$ environ pour le second.

Les azobenzols dinitrés donnent, en milieu acétonique, avec la potasse, une coloration violette, qui vire au rouge foncé par l'acide acétique (réaction de JANOVSKY)(35). Par exemple, le dinitrobenzol et le thiophène, le dinitrotoluène, le dinitronaphtalène donnent cette réaction. Elle est appliquée aux amines aliphatiques primaires (OBTEMPERANSKAYA) (36) en faisant réagir le chlorhydrate de 3, 5 dinitrobenzoyle, qui, combiné à l'amine donne en milieu alcoolique-acétate d'éthyle une coloration bleue sensible à 10-5 (λ = 545 mμ).

Les amines primaires (propyl-amine, éthylamine, éthylènediamine, diéthylènetriamine etc..) réagissent également avec le complexe EDTA-Cuivre en atténuant la coloration et en provoquant un déplacement hypsochromique au pic du maximum d'absorption. La propylamine est, par exemple, dosée à la concentration de $1,6.10^{-3}$M avec un écart relatif de 8,6 % (37).

Les alcool-amines primaires donnent par la méthode au cuivre-salicylaldéhyde une coloration extractible par l'hexanol, et réagissent avec le bis (2-hydroxyéthyldithiocarbamate) (3) (38).

La dibépine-2 est un réactif donnant une réaction colorée violette avec les amines aliphatiques et arylaliphatiques ; les 1-2 diamino-dérivés primaires ne donnent pas la réaction ; celle-ci est négative pour les amines secondaires et tertiaires. La technique

opère en milieu alcalin, en milieu de dioxane et à ébullition (3).

Les amines secondaires sont dosées spécifiquement en présence des amines primaires et tertiaires (les amines tertiaires aromatiques donnant toutefois la réaction), à raison de 5 à 60 µ g de l'amine, par la formation de nitrosamine à l'aide du nitrite de sodium, l'excès de nitrite est réduit par l'excès d'acide sulfurique ; l'amine nitrosée est extraite par le n-hexane, et l'on ajoute à la phase organique de la sulfanilamide, de la naphtylamine et l'on acidifie par l'acide chlorhydrique. Après passage au bain-marie à 80° pendant 90 minutes, la lecture est faite à 532 mµ (40). La mesure spectrophotométrique des amines secondaires est obtenue à l'aide du chloranil (tétrachloroquinone) en milieu d'anhydride acétique (41). La réaction, plus sensible avec la 2,3 dicyan-5,6-dichloro-benzoquinone, est lue à 555-560 nm (42). Sont passibles de ces réactions les di-n-butylamine, di-n-propylamine, pipéridine, morphine etc...

Les amines primaires et secondaires (propyl à décylamine) ainsi que diverses amines aromatiques (benzyl, phényl, morpholyl etc..) donnent avec l'anhydride cinnamique un dérivé d'acylation qui, après extraction chloroformique, est lu dans l'U.V. (273 à 280 m µ). La sensibilité est de l'ordre de :

$\Sigma = 2,2;10^{-4}$ (43).

Les amines aliphatiques primaires et secondaires, avec la quinone-dichloro di-imide donnent une coloration jaune. Les amines aromatiques primaires et secondaires donnent respectivement une couleur orangé et verte (44).

Les amines aliphatiques ou aromatiques, pri-

maires, secondaires ou tertiaires de basicité suffisante ($pKb \leqslant 5,6$) réagissent avec le bromure de pinacoline-pyridine, selon une coloration, la même quelle que soit l'amine, dont l'absorption maximale se situe à $412 \pm 0,5$ m μ (45).

La réaction du 2,6 dichloroquinone 4 chloro-imide avec les amines aliphatiques n'est pas spécifique ; elle est également positive avec les amines aromatiques et plusieurs autres fonctions (hétérocycles etc..) (46).

La triéthylènetétramine donne avec le cuivre-II et l'éosine une coloration rose-violet spécifique, formée en réalité par un précipité en suspension (47).

La réaction des Reineckates est valable pour le dosage de nombreuses bases telles que la bétaïne, l'histidine, les alcaloïdes, les ammoniums quaternaires, l'urée, les acides aminés, etc.. (48).

Une méthode toute différente, pour le dosage des amines aliphatiques et aromatiques en général, consiste en l'action du diborane en milieu de tétrahydrofurane, l'excès de diborane étant mesuré par sa décomposition par l'alcool méthylique. La liaison H du borane ou du diborane est hydrolysé par le solvant et combinée à l'amine, et l'excès de diborane est mesuré (49).

. Complexes des colorants acides avec les acides aminés et les bases organiques

De nombreux colorants acides sont capables de donner, avec les amines et les substances basiques, des complexes extractibles par dif-

férents solvants. Outre les colorants cités ci-dessous, sont relevés : la dipicrylamine, la tropéoline OO, l'érythrosine (tétra-iodo-fluorescéine), ces deux derniers figurant dans le livre de PESEZ et coll. (1-2).

La réaction en vue de la recherche des bases organiques dans les milieux organiques est établie dans la référence princeps de PRUDHOMME (50) : il s'agit de la combinaison de la quinine avec l'éosine, et de l'extraction du composé formé par le chloroforme. L'historique de ce groupe de méthodes est donné par le livre en référence (51). Cet ouvrage de toxicologie traite de l'extraction de différents milieux organiques, et du dosage des bases aminées, par différents colorants ; le pourpre de bromocrésol, dont les sels des amines et des ammoniums quaternaires sont extractibles par le dichlorure d'éthylène, et sont mesurées à 410 m µ , et dosées dans le plasma, les tissus, les urines.

Le méthylorange, déjà cité (11-12-13), dont la coloration de ses combinaisons salifiées avec les bases est développée, après extraction de la matière vivante par le dichlorure d'éthylène, associé à l'alcool amylique, ou par le benzène, et lue à 540 m µ; la méthode s'applique au plasma, aux tissus, à l'urine, aux fecés. Le pH du milieu doit être ajusté au matériel à examiner et à la base recherchée, par exemple à pH 8 en tampon phosphorique pour le méthylorange.

La réaction au méthylorange est appliquée au dosage différentiel des amines primaires, secondaires et tertiaires. La densité optique du mélange en milieu acétique, éthylène dichloré, alcool isopropylique est lue, en présence du méthylorange, à 430 m µ . Pour la

somme des amines secondaires et tertiaires, les amines primaires étant combinées sous forme de base de SCHIFF avec la salicylaldéhyde, la coloration avec le méthylorange est également lue. Enfin l'amine tertiaire est combinée par l'anhydride acétique et la coloration avec le colorant est lue (52-53).

Une généralisation de cette réaction fait application de différents colorants (acide picrique ; 2-5 dinitrophénol ; hexanitrophénylamine ; pourpre de bromocrésol ; bleu de bromothymol ; bleu de thymol ; vert de bromocrésol; orangé de benzyle ; chromotrope F-4B ; jaune de titane ; éosine ; rouge de méthyle ; rouge Congo); les combinaisons salifiées de ces colorants avec les ammoniums quaternaires sont extractibles par le xylène, ou par le mélange xylène-octanol, et sont mesurés par spectrophotométrie (54).

L'acide picrique, déjà cité, donne à pH voisin de la neutralité, la même réaction avec de nombreuses amines, et en particulier avec les termes de bas poids moléculaires (diéthylamine, diméthylamine, di-n-propylamine, n-propylamine, di-n-butylamine, n-amylamine) ; le complexe est extrait par le chlorure de méthylène, et à la phase organique est ajouté de l'hydroxyde de tétrabutylammonium ; suit la mesure spectrophotométrique à 375 m μ (55).

Le bleu de bromothymol (56) a servi à une étude exhaustive ; il donne avec les amines en général (ainsi qu'avec les ammoniums quaternaires) des complexes extractibles par le chlorure de méthylène. Le produit de la réaction du B.T.B., à pH convenable, résulte de la combinaison du colorant diacide avec l'amine, par une seule fonction acide ; il est extrait par le chlorure de méthylène saturé d'eau. La phase

organique, séparée par centrifugation peut être mesurée à 410 m μ ($\Sigma_{410} = 10^{4,3}$). Par réaction de la seconde acidité du B.T.B. restée libre, d'ailleurs faible, avec l'hydroxyde de tétrabutylammonium, le composé obtenu présente dans son spectre d'absorption un déplacement batochrome dont le maximum se situe à 620 m μ , et la sensibilité est sensiblement triple de celle du premier complexe ($\Sigma_{630} = 4,9.10^4$) . Le pH du milieu de formation du composé (B.T.B. + amine) est obtenu par addition de tampons phosphoriques sodiques; il n'est jamais inférieur à 7,5-7,4, mais l'optimum varie avec les différentes amines (pH 12,8 pour le tétrabutylammonium ; pH 12,1 pour le tétra-éthyl-ammonium ; pH 11,1 à 12,9 pour le tétrapenthylammonium ; pH 11,3 pour le tétrapropylammonium). La concentration en ions Na (K et NH_3 etc..) du milieu, doit être contrôlée et constante dans tous les essais d'une même série, ces éléments venant saturer la première acidité du B.T.B. et tendant ainsi à inhiber la réaction de l'amine, et à précipiter le réactif. L'optimum de longueur d'onde est le même quelle que soit l'amine en cause dès lors que l'hydroxyde de tétrabutylammonium a été introduit in fine.

S'agissant des amines de la série grasse, la méthode vaut à partir des chaînes en C_4 ou C_5 et au delà et pour les diamines (diaminodécane, diaminohexane, diaminooctane) :

pentaméthonium $(CH_3)_3-N^{+}-(CH_2)_5-N(CH_3)_3$

hexaméthonium $(CH_3)_3-N^{+}-(CH_2)_6-N^{+}-(CH_3)_3$

azaméthonium $(CH_3)_2-N^{+}(C_2H_5)-(CH_2)_2-N-(CH_2)_2-N^{+}(C_2H_5)-(CH_3)_2$

décaméthonium $(CH_3)_3-N^{+}-(CH_2)_{10}-N^{+}-(CH_3)_3$

La méthode a été étudiée et appliquée surtout aux amines pharmacologiques ; ces substances d'ailleurs sont des dérivés aromatiques.

Un dosage différentiel des amines secondaires en présence des amines primaires consiste à former la base de SCHIFF de l'amine primaire avec la salicylaldéhyde, et à mesurer l'amine secondaire au moyen du vert de bromocrésol, la lecture étant faite à 625 m µ .

AMINES A LONGUES CHAINES

La triiso-octylamine, utilisée pour l'enrichissement en uranium dans les concentrés et pour son extraction, est récupérée dans les eaux résiduaires ; ceci en raison de son prix, et de la pollution des eaux naturelles, vu l'action tensio-active du produit. La méthode de dosage dans les eaux consiste à former la combinaison thiocyanocobaltique de la triisooctylamine, extractible par le chloroforme, et mesurée à 620 m µ . Les quantités ainsi dosées sont de l'ordre de 48 à 50 mg/l (58).

Une modification de cette méthode, également applicable aux amines à chaînes longues, par exemple la tricapryméthylamine, la tri-n-hexy-

lamine, fait usage de la réaction avec le sel de Erdmann (nitrite de cobaltiamine), la combinaison étant extractible par le dichlorure d'éthylène ; la mesure est faite à 353 m µ. Les quantités mesurées sont du même ordre que précédemment (59).

Une méthode dérivée, valable pour les amines tertiaires à longues chaînes (tri-n-octylamine) et pour les sels d'ammoniums quaternaires (tétra-n-hexylammonium) fait application du vert de bromocrésol au lieu du sel de Erdmann (60).

INFRA-ROUGE (61)

Les spectres des amines aliphatiques présentent leurs plages caractéristiques entre 2100 et 1950 m µ, et de 1600 à 1500 m µ. Les produits examinés sont en solution chloroformique (tétra-décylamine, hexadécylamine, hexadécylméthylamine, hexadécyldiméthylamine). La loi de LAMBERT-BEER est suivie à 2023 m µ et à 1538,5 m µ pour les amines primaires, jusqu'à 1 g pour 50 cm3. Les amines secondaires sont mesurées à 1538,5 m µ (hexadécylméthylamine, tétradécylamine) ; les amines tertiaires gênent ces dosages.

Spectres des alkanolamines (3) - les amines jusqu'à C_5 (méthyl à pentylamines) réagissent avec le 2,4 dinitrofluorobenzène en donnant les 2,4 dinitrophényl dérivés cristallisés. Ceux-ci en milieu de potassium cristallisé donnent dans l'infra-rouge des bandes d'absorption caractéristiques entre 8 et 20 µ (62). Les amines de C_{10} à C_{18} sont ainsi dosées, après calibration de la méthode à l'aide des amines même à doser, à l'état pur, et établissement du coefficient d'extinction moléculaire,

qui dans une même série est sensiblement constant pour les amines grasses.

Les amines primaires, secondaires, tertiaires, employées en thérapeutique (amphétamines, méthoxamine etc..), grasses et aromatiques, sont dosées dans l'I.R. à 1250-2500 mμ (63).

CHROMATOGRAPHIE (64)

La méthode chromatographique en phase gazeuse est indiquée à propos des produits pharmaceutiques aminés (éphédrine, orthédrine, procaïne, nicotamide ..). En principe la chromatographie, comme d'ailleurs l'I.R., paraît applicable à l'ensemble des amines aliphatiques, après mise au point préalable.

Cette méthode générale est décrite pour les composés aminés sous la forme de tosylates ou de dérivés dinitrophénylés des amines; ces travaux sont repris par séparation des amines à l'état de para-chlorobenzène sulfonamides et séparés par chromatographie en phase gazeuse (65-66).

Un mode de séparation des amines aliphatiques primaires et secondaires est indiqué, sous la forme de l'amide 4'nitro-azobenzène-carbonique, laquelle est identifiée en I.R. de 3 à 6 μ (67).

La chromatographie de partage s'applique à la diagnose des amines tertiaires, sous forme de combinaisons maloniques, les différentes amines donnant des anneaux séparés sur silicagel (68).

CONCLUSIONS

-:-

Les amines aliphatiques se présentent comme des agents agressifs vis à vis de l'organisme humain : leur nuisance est observée dans certains milieux industriels ou plus banalement par la voie de produits domestiques ou médicamenteux.

1. L'expérimentation sur l'animal porte sur des amines introduites par les voies digestive, cutanée ou sous-cutanée, oculaire et pulmonaire. Il s'agit de monoamines homologues de la méthylamine, des polyamines, des alkanolamines, des amines à chaines ramifiées etc... Si les observations relevées montrent des différences dans le mode d'action de ces diverses substances, il se degage cependant les notions générales de causticité, allant de la simple irritation jusqu'à la nécrose ;
de toxicité générale par actions multiformes sur les principaux organes, tous atteints.
Dans les différentes séries d'homologues chimiques, l'agressivité varie en fonction de la complexité ou plutôt de l'importance de la molécule, et, schématiquement, passe par un maximum qui se situe souvent aux environs des termes en C_4 à C_6 de chaque série.

2. Les observations physiologiques sur les cas d'accidents chez l'homme, bénins et aigus,

et spécialement à propos d'amines technologiques telles que la tétraméthylbutanediamine, la triéthylènediamine, l'ethylènediamine par exemple, mettent d'abord en evidence l'attaque des téguments ou des muqueuses : il s'agit d'une agression allant, aux extrêmes, de la simple irritation à la brûlure profonde et étendue. Cette action traumatisante, de gravité variable avec la nature et les concentrations de l'amine et les modalités du contact, permet à la penetration, du toxique dans l'organisme. Celui-ci manifeste son action pharmacodynamique propre, le plus souvent d'allure sympathomimétique, comme pour l'heptylamine, par exemple ; des substances plus complexes, comme l'hexaméthonium, la tétraméthylbutanediamine, se comportent comme des parasympathicolytiques, et sont des histamino-liberateurs, parfois allergissants. Ce mode d'action est propre aux alkanolamines (ethanolamine) et aux polyéthylènepolyamines, dérivés supérieurs de l'éthylènediamine.

3. En médecine humaine, les accidents cutanés peuvent, en première approximation, être distingués en mutation et brûlures, et en manifestations eczématiformes. Des observations citées, se dégage que l'on peut distinguer entre :

- les amines simples, méthylamines et homologues, dont l'action superficielle diminue avec le poids moléculaire, et le nombre de substitutions à l'azote croissants, jusqu'aux amines tertiaires à longues chaines (telles que la trilaurylamine), peu dangereuses ;

- et d'autre part les mono ou polyamines à chaines ramifiees éventuellement insaturées, et encore les alkanolamines et les polyéthylènepolyamines, qui toutes présentent une très marquée.
Parmi ces dernieres sont les éthanolamines

des produits de toilette, certaines préparations galéniques) et les éthylèneamines (de l'industrie des plastiques entre autres), qui entraînent des réactions allergisantes et génératrices d'eczémas. Il conviendra de distinguer les cas relevant d'une simple réaction orthoergique collective, et ceux propres à une sensibilisation spécifique provoquée.

4. Les accidents oculaires sont très typiques ; vision trouble bleutée, comme à travers de la fumée de cigarette - il peut y avoir un oedème de la cornée. Des atmosphères contenant des vapeurs d'amines suffisent à provoquer ces symptômes, en général peu graves. La projection du caustique dans les yeux, lors du travail des polyesters et notamment des épichlorhydrines, est évidemment nécrosante et exige des soins immédiats. On décrit de nombreuses observations à ce sujet.

5. L'irritation respiratoire par les vapeurs des amines est fréquente. Des phénomènes asthmatiformes d'allure allergique ont été décrits mais ils sont, semble-t-il, peu fréquents, quand il s'agit de la sensibilisation par les seules amines. De tels cas nécessitent un examen soigneux avant conclusion à l'allergie spécifique.

6. A propos de la prévention, de la protection, contre les accidents à provenir des substances étudiées, il est souligné que les tests épicutanés pratiqués en vue du diagnostic, mais aussi en vue du dépistage des allergies ne doivent pas être faits à l'embauche : l'introduction, obligatoire, de produits allergisants peut n'être pas sans inconvénients et peut provoquer une sensibilisation artificielle ultérieure. Aux dilutions convenables les tests peuvent par contre permettre le dépistage de la cause d'une dermite.

eczématiforme.

7. Enfin, il a été tente de dresser un tableau de la toxicologie analytique des amines aliphatiques. En l'absence d'une législation quant aux produits permis, quant aussi à une limitation de leurs doses acceptables, législation qui n'apparait pas possible dans l'état actuel de nos connaissances et de nos habitudes industrielles françaises, toute expertise devra faire appel aux méthodes connues, dont un inventaire a été établi dans ce dernier chapitre.

Le voeu doit être certes émis que ce chapitre soit à jamais inutile, et que l'on n'ait jamais à pratiquer de telles expertises medico-legales ; mais pour le toxicologue analyste, ce chapitre pourra sans doute présenter de l'intérêt, puisque, au reste, tous les travaux qu'il présente ont été bien faits en raison de leur nécessité.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : M. GAULTIER

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

I N D E X

-:-

Acétylcholine 27-29-128
Adrénaline 35
Alkanolamines 152-154-164
Allylamines 26-36-45-109-116-117-132
Alypine 29
Amino alcools 19-21-25-28-31-152
Amino heptane 54
Amino octane 54
Ammoniums quaternaires 19-24-27-29-159-162
Amylamine 44-49-50-70-132-133-161
Arylamines 20-23

Benzylamine 153
Bis (méthyl benzyl) amine - 109
Butylamines 21-26-36-44-49-50-58-70-112-117-133-151-156

Cadavérine 22-61-64
Catécholamines 61
Choline 27-29
Colamine 29
Cyclohexylamine 26-70-74-111

Décanédiamine 59
Décylamine 109-133
Diaminopropane 46
Diéthylaminoéthanol DEAE 54-55-152-153
Diéthylenediamines 28-90-94
Diéthyléthylènediamine 90
Diéthylènetriamines 32-46-76-77-90-95-111-157

Diméthylaminopropylamine DMAPA 118-121-126-130
Diméthyl beta chloro éthylamine DMA 70
Diméthyl formamide 153
Di (tridecyl) amine 109

Ethanolamines 27-29-32-36-54-61-70-72-75-89-151-153-158
Ethylamines 26-36-44-49-51-61-64-73-110-117-120-132-133-151-153-157-162
Ethyl butyl amine 111
Ethylène amines 32-78-90
Ethylènediamine 21-26-36-41-42-45-70-73-90-92-109-111-113-117-133-156-157
Ethyl hexyl amine 111
Ethylène imine 153
Ethylmorpholine 120

Hexa decyl amine et hexadecyl diméthylamine-164
Hexaméthylènediamine 26-28-70-72-90-94-103-116-133-134-139
Hexaméthylène imine 153
Hexaméthylènetétramine 33-106
Hexaméthonium 56-58-163
Hexaméthylène imine 153
Hexylamines 49-111-133-152
Histamine 58
Hydroxylamine 73

Iso amylamine 61-62-156-158
Iso butylamine 54
Isophorone diamine 33
Isooctylamines 109-163
Isopropylamine 26-70-118-132-142-156

Lecithines 29
Lysine 61

Méthoxyphényléthylamine 59

Méthylamines 19-22-26-30-36-49-62-64-105-110-117-122-131-152-162

Méthylaniline 23
Méthylpropylamine 21
Méthylmorpholine 120
Méthylpipéridine 120
Morpholine 153

Nonylamine 44-133
Norépinéphrine 61
Novocaïne 29

Octodecylamine 36-109-156
Octylamines 26-44-49-51-58-109-133
Ornithine 61

Penta méthonium 163
Pentaméthylènediamine 28
Penten 91
Phényléthylamine 156
Pipérazine 28 -94
Pipéridine 28 -61-152-160
Propanediamine 110
Propylamines 21-27-30-41-72-110-131-151-157-162
Propylènediamine 21-46
Putrescine 21-35-46-61-64

Spermine 46
Stovaïne 29

Tetradécylamine 162-164
Tetraéthylammonium 56
Tetra éthylènepentamine (Tetren) 46-90
Tetra méthyl butanediamine (TMBDA) - 56-58-117-120-122-124-130
Tetraméthylènediamine 28-59-117-120
Tetraméthyléthylènediamine 125-126
Triéthylènediamine (TED) 56-58-118
Triéthylènetétramine (TAT) 32-46-47-90-96-98-100-101-113-120-136-140
Triéthylènetriamine 46-134-155
Tri dialkylamino éthylamine 56
Tri méthyl hexa méthylènediamine 31

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - M. PESEZ, P. POIRIER, J. BARTOS
Pratique de l'analyse organique colorimétrique.
Paris, Masson, 1966.

2 - M. PESEZ, P. POIRIER
Méthodes et réactions de l'analyse organique.
T.3, Paris, Masson ,1954.

3 - J. RIDDICK, C.J. WASSINK
Encyclopédie Indust. Chem. Analysis.
1967, pp.1 à 22 - John Wilers Sons, N.Y.

4 - R.F. SCHERBERGER, F.A. MILLER, D.W.FASSET
Amer. Ind. Hyg. Assoc. Journ. 1960 - 21-47-4.

5 - F.D. DAVIES
Lab. Clinical Med. 1953 - 41 - 802.

6 - M.S. BYKHOVSKAYA, R.N. MAKEDONSKAYA
Gig. I. Sanit. 1966 - 31 - (9) - 59-62.

7 - S. HANTZCH, K.E. PRESCHER
Zeit. Anal. Chem. 1965-213-408-411.

8 - F.A. MILLER, R.F. SCHERBERGER, K.S.TISCHER, A.M. WEBBER
Amer. Ind. Hyg. Assoc. Journal - 1967 - 28 - 330 - 4.

9 - B.P. LUGOVKIN, E.T.ZEMLYANITSKAYA, NAUCHN RABOTY
Inst. Okhrang. Truda. Vses. Tsentr. Inst. Prof. Soyosov - 1964 - (2) - 82 - 6 (C.A. 1966-64 - (1) - 1249).

10 - V.I. DYACHKOV
Gig.I.Sanit. - 1964 - 29 - (II) -25-31.

11 - B.B. BRODIE, P.A. LIEF, R. POET
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1948 - 94 - 360.

12 - M.M. PAVLYUCHENKO, E.E. LITVINENKO, N.P. BASOVA, Vetsi.Akad.
Nauk Belarus Ser. Khim. Navuk. 1967 (4) - 47-50 (C.A. 1968-69 - 24.412).

13 - O.G. NERONSKII
Gig. I.Sanit. 1966 - 31 - (6) - pp.46-48 (C.A. 1966 - 65 - 7887).

14 - M.T. NESTERENKO, O.A. VIROVITZ
Lab. Delo. 1965 - I - 332-4.

15 - S. SEMENT, J. CARADO, A. de DIEGO
An. Quim. Roy. Soc. Esp. Phys. Quim. 1968, Mars 64 (3) - 219-232.

16 - B.M. PHILIPS, P.J. KRAUS, M.E. STRATMEYER
J. Pharmaceutical Sciences 1965 - 54 - 803-5.

17 - M. PRIBIL, J. NEDBALKOVA
Zeit. Anal. Chem. 1967 - 232 - (4),261.

18 - B. CHOJNIKA
Rocs. Panstw. Zakl. Hig. 1965, 16 (6) 545-8. (C.A. 1966-64-20.524).Id.ibid., 1965-16-(5). 477-82 ; 1966-64-6824 ; 1966-17(5).477-51 ; 1967 - 66 - 101.459).

19 - G.Y. BARSEGJAN
Lab. Delo. 1966 - 12 (1).20.33 (Zeit. anal. Chem. 1967, 232 (2) 144.

20 - R. MUNIER
Bull. Soc. Chim. Biol. 1951-33-862.

21 - B.P. ZHANTALAI, Z.I. SUKPAREVA
Zav. Lab. 1968 - 34 - 25.

22 - J.F. WHITAKER, A. STEPHENS, L. NAFTALIN
Clinica Chimica Acata 1965 -12-466-468.

23 - L.I. GLEBKO, J.I. ULKINE, V.E.VASKOVSKII
Analyst. Biochim. U.R.S.S. 1967-20-(1) - 16-23 (Anal. Abst. 1968 - 6148).

24 - C.H. GIPS, M. WIBBENS-ALBERTS
Clin. Chim. Acta - 1968 - 22 - 183-186.

25 - M. JEAN
Revue du Nickel. 1952 - 18 - (3) 64-70.

26 - J. REARDON, J.A. FOREMAN, R.L. SEARCY
Clinica Chimica Acta. 1966-14-403-5.

27 - S. RUHEMANN
J. Chem. Soc. 1910 - 97 - 2025.

28 - E.M. WILLIAMS, D. DONALDSON, D.M.MATTHEWS
Clin. Chim. Acta. 1965 - 12 - 468-470.

29 - G.P. BRINER, V.O. GRASMANIS
Nature - 1964 - Apr.25 (4930),359-360.

30 - F. MOORE, W.H. STEIN
J. Biol. Chem. 1954 - 211 - 907-13.

31 - MENDEL FRIEDMAN, Carl W. SIGEL
Biochemistry - 1966-5-(12) 478-485.

MENDEL FRIEDMAN
Canada J.of Chem. 1967 - 45 - 2271-5
et 1968 - 46- 468.

32 - A.M. ASATOR, D.N.S. KERR
Clin. Chim. Acta - 1961-6-149-156.

33 - F.C. Mc INTIRE, L.M. CLEMENTS, M. SPROULL
Anal. Chem. 1953-25-1757.

34 - E. SAWICKI, H. JOHNSON
Chemist. Analyst. 1966-55-101-3

35 - J.V. JANOWSKY
Ber. 1891 - 24-971.

36 - S.I. OBTEMPERANSKAYA, V.N.LIKHOSHERSTOVA, E.G. CHALENKO
Vest. Msok. Univ. Ser.II, 1968 - 22 - (1) -4-7 (C.A. 1967-66-121.885).

37 - I.M. CITRON, A. MILLS
Anal. Chem. 1964 - 36 - 208-210.
B. KIRSON, M. CITRON
Bull. Soc. Chim. France 1959 - 365-9.

38 - F.E. CRITCHFIELD, J.B. JOHNSON
Anal. Chem. 1956 - 28 - 436.

39 - G. DUBURS, G. VANAGS
Klim Getorotsikl Soedin. 1968 - (1) 170-I (C.A. 1968-69 - 73.769).

40 - P. UNO, M. YAMAMOTO
Jap. Anal. -1966 - 15 (9) 958-961.

41 - M. PESEZ, J. BARTOS
Ann. Pharm. France 1965-23-65.

42 - J. BARTOS
Bull. Soc. Chim. France 1966-331-2.

43 - WEN HAI HONG, KENNETH A. CONNORS
Anal. Chem. 1968, 40 - 1273-6.

44 - UNO TOYOKO, YAMAMOTO MASIYASU
Jap. Anal. 1968. 17 - 306-10.

45 - ANTONY WU, WALTA T.SMITH
Anal. Chem. 1968 - 40 - 1578-9.

46 - J.K.ROSS
Anal. Chem. 1968 - 40 - 2139.

47 - N.J. OMELYANETS
Lab. Delo. 1961 - (8) - 483-4
(C.A. 1966-65 - 16681).

48 - S.L. TOMPSETT
Clin. Chim. Acta 1964-10-81-9.

49 - R.E. LYLE, E.W. SOUTHWICK
Anal. Chem. 1968 - 40-220-1.

50 - R.O. PRUDHOMME
J. Pharm. Chim. 1940-9-8.

51 - C.P. STEWART, A. STOLMAN
Toxicology, vol.1, J.Axelrod, p.714-730.
Académie Press. New-York - London 1960.

52 - R.M. SILVERSTEIN
Anal. Chem. 1963-35-154.

53 - A.J. STOLTEN
Encyclop.Ind. Chem. Anal. Vol.5 -
John Wiley Sons 1967.

54 - M.L. MUNUERA OLEINA; J.VERA PALOMINO
An. Real. Sce Esp. Fis. Quim. 1967 -
63 - 85-94 et 307-316.

55 - K. GUSTAVII, G. SCHILL
Acta Pharm. Suecica - 1966 -3 - 241-258 et 259-268.

56 - GORAN SCHILL, ibid - 1965 - 2 - 177-188.
G. SCHILL, M. MARSH
Svenk. Farm. tidsk.1963-67-385.
G. SCHILL
Acta Pharm. Suacica - 1964 - I - 101-102 - 169-182 id.ibid. 1965-2-13-46; 99-108 ; 109-118.
G. SCHILL, R. MODIN, B.A.PERSSON
ibid 1965-2-119-136.
B.A. PERSSON, G. SCHILL
ibid 1966-3-281-302.

57 - A.J. MILUN, J.P.NELSON
Anal. Chem. 1959 - 31 - 1655.

58 - A.W. ASHLROOK
Analyst 1959 - 84 - 177-9.

59 - H.M.N.H. IRVING, A.D. DOMADARAN
ibid. 1965 - 90 - 180-2.

60 - H.M.N.H. IRVING, J.J. MARKHAM
Anal. Chim. Acta 1967 - 39 - 7-12.

61 - F.H. LOHMAN, W.E. NORTEMAN
Anal. Chem. 1963-35 - 707-II.

62 - W.R. ECKERT
Zeit. Anal. Chem. 1968 - 239 - 27-28.

63 - W.E. THOMPSON, R.J. WARREN, IB. EISDORFER, J.E. ZAREMBO
J. of Pharmac. Sci. 1965-54-1819-21.

64 - JORGEN VESSMAN, G. SCHILL
Svensk.Jour. Tidsk. 1962-60-601-618.
J.VESSMAN
Acta Pharm.Suecica - 1964-I-183.

65 - M.C. PFRUNNER-LIBRAIRE et A. STROHL
Bull. Soc. Chim. Fr.1968 - 3891.

66 - V.M. BYSTROV, N.V.PETRUKHIN, V.P.PERVUSHKIN
Gasov. Khromatogr. 1967 (5) 92-7.

67 - K. HEYNS, H.P. HARKE, H. SCHARMANN,
H.F. GRUTZMACHER
Zeit Anal. Chem. 1967 - 230 - 118-120.

68 - A.B. GROTH, G. WALLENBERG
Acta Chem. Scand. 1966-20-(9) -
2628-9.

-:-

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

-:-

1 - ACHTEN G., OLEFFE J.
Tests épicutanés et dermatoses professionnelles. Etude histologique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. janv.fév.1966, tome 73, n°1, pp.47-49.

2 - Affections pulmonaires en pathologie du travail.
Supplément à la Revue du Praticien n°26 du 11.X.1967, tome 17.

3 - AHLQUIST R.P.
J. Pharmacol. Expt. Thérap. 1945 - 85 - 283.

4 - AMOR A.J.
Manufacturing Chemist. 1949 - 20 pp.541-544.

5 - ANTONOVA L.T., B.A. KURLY ANDSKY M.M., MELNIKOVA and M.I. SMIRNIKOVA
On the health status of workers engaged in the production of caprolatam from benzol-Gigiena truda i Prof. Zabolevaniya 1962 - 6.5 - 14.

6 - ARNSTEIN H.
R-V, Biochem. J. 1951-48-27.

7 - AUTRAN J.P.
Maladies professionnelles rencontrées lors de l'emploi des résines éthoxyliques.
Thèse Paris 1961.

8 - BAKER J., CHAYKIN S.
The biosynthesis of trimethylamine-N-oxide.
Biochim. Biophys. Acta 1960-41 p.548-550.

9 - BARGER G., DACE H.H.
Journal physiol. (1910-1911) 41. 19.

10 - BERGER G.
Accidents professionnels et maladies causées par les produits chimiques.
Leipzig. Johann Ambrosius Barth 1936.

11 - BEUREY J., MOUGEOLLE J., Mme F.NICOLAS
Les dermites professionnelles allergiques des dentistes.
G.M.F. déc.1965, tome 75 - 23 - pp.267-276.

12 - BINAZZI M., LANDI G. (Pérouse)
Recherches sur la réactivité de la peau humaine au libérateur d'histamine 48/80.
Dermatologica avril 1959 - 40-4-97/104.

13 - BOITEAU H.L.
Nocivité des produits de décomposition thermique des matières plastiques et des résines.
Arch. Mal. Prof. oct.nov. 1966, tome 27, n°10-11.

14 - BOLGERT M.
Les eczémas.
Monographie J. Granier 1965.

15 - BORD A., CASTELAIN P.Y.
Les dermatoses professionnelles dans l'industrie aéronautique.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.
juil.août 1966,tome 73 - n°4- pp.396-401.

16 - BORSTERDT H.M.
Toxicité des résines époxy.
Ind. Med. Surg. 1963 - tome
pp.426-429.

17 - BORY R., LECOCQ J., NEGRI R.
Du risque dermatologique dans les nouvelles fabrications de certains milieux plastiques.
Arch. Mal. Prof. 1955 - 16 - 102-107.

18 - BOURNE L.B., MILNER F.J.M., ALBERMANN
Modifications engendrées par les résines époxy et les agents durcisseurs.
Brit. Jour. Indust. Med. 1959 - tome 16
pp.81-97.

19 - BRIEGER H., HODES W.A.
Toxic effect of exposures to vapors of alyhatic amines.
Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 1951,
pp.287-291.

20 - BROWNING E.
Toxicity of Industrial Solvents.
H.M.S.O. London 1953.

21 - BRUNO L.
Résines époxy. Utilisation dans l'industrie mécanique et divers aspects de pathologie professionnelle.
Med. Lav. 1960, 51 - 3 - 220-224.

22 - CACCIALANZA P.
Les substances histamino-libératrice .
Minerva Dermatologica janv.1959 -
tome 134 - n°1 - pp.10-13.

23 - CARPENTER C.D., SMITH H.F.
Chemical burns of the rabbit cornea.
Am. Journ. Ophth. 1946 - 29 -
pp. 1363-1373.

24 - CATILINA, CHAMPEIX
Evolution des techniques de fabrication et du risque professionnel dans l'industrie du caoutchouc.
Arch. Mal. Prof. 1967, tome 28, n°1-2 pp.155-163.

25 - CAVIER R., PITON Y.
Recherche d'une activité anthelminthique dans la série des amines aliphatiques.
Thérapie 1964, tome XIX - pp.265-270.

26 - CAVIGNEAUX A.
A propos des limites d'application du tableau n°15 aux affections professionnelles provoquées par les dérivés aminés.
Document de l'Institut National de Sécurité - 1962.

27 - CHANIAL M., JOSEPH J.Y.
Du danger des tests à l'embauche. Plurisensibilisation à une résine "époxy". Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. sept.oct. 1964 - tome 71 - n°5.

28 - CLARK et HELPERN
Ganglionic blocking action of Diethylaminoethanol in Man.
Proc. Soc. Exp. Bid and Med. 1949 - 71 - pp.299-300.

29 - CORNISH H.H., BLOCK W.D.
The toxicology of uncured epoxy resins and amine curing agents.
A.M.A. Arch. of Ind. Health ; nov.1959 vol.20, 44/390 à 52/398.

30 - COUTRIS R., TRUFFERT L.
Emploi des résines échangeuses d'ions pour le traitement des eaux d'alimentation. Rev. Hyg.Med.Soc. 1956 - 4 - n°7 - pp.673.

31 - CURTIS G.H., NETHERTON E.W.
Cutaneous hypersensitivity to triethanolamine.
Arch. of Derm. 1940 - 41 - pp.729-732.

32 - DAVIES D.F.
J. Lab. Clin. Med. 1954 - 43 - 620.

33 - DEICHMANN et all.
The chronic toxicity of Octadecylamine.
A.M.A. Arch. Ind. Health - déc.1958, vol.18 - pp.483-487.

34 - DEMESKHEVICH N.G.
Problèmes de l'hygiène du travail lors de l'utilisation des amines aliphatiques supérieures dans l'industrie du potassium.
Gigiena Truda I Prof. Zabolevaniya 1965 - 9 (9) 3-7.

35 - DERNEHL C.V.
Clinical experiences with exposures to ethyleneamine.
Ind. Med. Surg. 1951 - 20 - pp.541-546.

36 - DEROBERT L. et co-auteurs
Accidents graves par intra-veineuse de substances iodées pour U.I.V.
Ann. Med. Leg. août 1964 - n°4 - tome 34, pp.330-345.

37 - DEROBERT L., MARTIN R.
Mort au cours d'un traitement sclérosant de varices par oléate de monoéthanolamine.
Ann. Med. Leg. 1951 - tome 31, n°4, p.176.

38 - DIECHMAN W.
Toxicity of methyl ethyl, and n-butyl methacrylate.
J. Indus. Hyg. Toxicol. 1941 - 23- 343.

39 - DIETHYLNENETRIAMINE
Chemical Safety Data Sheet - sept ;1959
Manufacturing Chemist's Association. Inc. Manual Sheet S.D. 76 - sept. 1959 pp.5-13.

40 - DIMETHYLAMINE
Scholten A.J. - "De Veiligheid" Amsterdam - août-sept. 1962 - 8-9 - 10-16.

41 - DUNKER F.W., HARTUNG W.
J.Am. Pharmacol. Assoc. Sci. Ed. 1941 30 - 623.

42 - DUVERNEUIL G.
Dermites par chlorhydrate d'hydroxylamine.
Arch. Mal. Prof. 1958, tome 19 - pp.629 (réunion Lyon 21.X.1957).

43 - FAHRI R., MOREL C.
Matières plastiques et adjuvants.
Hygiène et Sécurité 1 vol. 194 pages
Inst. Nat. Séc.

44 - FLEISCHER H.
Durch Kosmetika hervorgerufene allergische Ekzeme der Augenregion.
Zeit. f. Haut und Geschlechts-Krankheiten - ler oct. 1955, 19-7 - pp.206-210.

45 - FLEISCHER M.S., LOEB L.
Experimental Myocarditis.
Arch. Int. Med. 1909 - 3, 78 (Feb.)

46 - FOURNIER P.E., GERVAIS P.
Etude toxicologique des résines éthoxyliques.
Revue de l'Hygiène Professionnelle.
1965 - tome 17 - n°1 - pp.20-25.

47 - FOUSSEREAU J.
La multiplication actuelle des substances nocives en dermato-allergologie.
Strasbourg Médical - numéro spécial de Dermato-Syphiligraphie - oct.1964, tome 15 - n°8 - pp.703-715.

48 - FOUSSEREAU J.
Les accidents dûs à la pipérazine.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1963, tome 70, n°2 - pp.228-229.

49 - FOUSSEREAU J., BASSET A.
Sensibilisation aux excipients et conservateurs des pommades.
Concours Médical 11 fév.1967, tome 89, n°6, pp.1063.

50 - FOUSSEREAU J., BENEZIA C.L.
Données nouvelles sur l'allergie de groupe à la pipérazine.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1967 - tome 74, n°1 - pp.45-48.

51 - FOUSSEREAU J., SENGEL D.
Un allergène méconnu : la triéthamolamine.
Strasbourg Médical 1965 - n°16 - pp.873-880.

52 - FOUSSEREAU J., BASSET A.
L'allergie à la triéthanolamine et sa prévention.
Rev. Fr. Allergie 1966 - n°1 - pp.37-38.

53 - FREIS E.D., STANTOW J.R., MOISTER F.C.
Proceedings of the society for experimental Biology and Medecine 1949 - 71 - pp.299-300.

54 - GALLO G., GHISINGHELLI L.
Pathologie professionnelle causée par l'hexaméthylènediamine.
Bull. Sign. C.N.R.S. n°9 - oct. 1959 (9) - pp.703.

55 - GAULTIER M., FOURNIER P.E., GERVAIS P., Mme J. BEUNEL
Possibilités d'action d'un centre régional de toxicologie en Médecine du Travail.
Arch. Mal. Prof. juil.août 1964 - tome 25 - n°7-8 - pp.430-436.

56 - GERVAIS P.
Les détergents et l'hygiène hospitalière.
Arch. Mal. Prof. av.mai 1966, tome 27 n°4-5 - pp.393.

57 - GERVAIS P., GAULTIER M., FOURNIER P.E., HABIB G., AUTRAN JP.
L'intolérance cutanée aux résines éthoxyliques et à leurs durcisseurs.
Rev. Fr. Allergie 1963, n°1 - pp.7-15.

58 - GERVAIS P., RIPAULT J., FOURNIER P.E., GAULTIER M.
Recherches expérimentales sur la sensibilisation de type retardé dues à certains précurseurs éthoxyliques de matières plastiques.
Arch. Mal. Prof. séance du 8.6.1964, sept. 64 - t.25, n°9 - pp.525-528.

59 - GOLDBERG M.E., JOHNSON H.E.
Autonomic Ganglion Activity and Acute Toxicologic Effects of N,N,N',N'-Tetramethyl-I,3-butanediamine and Triethylenediamine, Two Foam Catalyst Amines.
Toxicology and Applied Pharmacology 1962 - 4 - pp.522-545.

60 - GOLDEMBERG R.G.
Formulation cosmétologique.
G.M.F. 10.12.1965 - tome 72 - n°23 - pp.4095-4106.

61 - GORBATCHEV E.M.
Recueil des travaux scientifiques en rapport avec l'hygiène du travail et la pathologie professionnelle.
Novosibirsk 1957.
idem - Thèses rapportées lors de la 5e Conférence de Toxicologie industrielle de Leningrad - 1957.

62 - GRANDJEAN E.
The danger of dermatoses due to Cold-Setting Ethoxyline Resins (Epoxide Resins).
Brit. J. Ind. Med. 1957 - tome 14 - n°1 - pp.1-4.
- Résines éthoxyliques durcissant à froid (résines époxydes) et risques de dermatoses.
Inst. Physiol. Trav. (Ecole Polyt. Fed. Zurich).

63 - GUIDE de la CHIMIE INTERNATIONALE - 1967.

64 - GUZMAN R.J., LOQUVAM G.S., KODAMA J.K., HINE C.H.
Myocarditis produced by Allylamines (experimental). Arch. Envir. Health janv. 1961 - vol.2 n°1 - pp.62-73.

65 - GUYOTJEANNIN Ch., LECOCQ J., MIROT F.
Etude hématologique chez des ouvriers travaillant au contact des résines époxy.
Arch. Belg. Med. Soc. Hyg. Med. Tra. Med. Leg. 1963 - tome 21 - n°5 - pp.319-324.

66 - H.K. HALL Jr.
Journal Phys. Chem. 1956, 60, 63.

67 - HANDBOOK of TABLES for OrganicCoumpound identification.

68 - HANDY Aïssa
Etude clinique et physiologique sur la Propylamine et la Triméthylamine.
Thèse Paris 1873.

69 - HANZLIK P.J.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1923 - 20 - 435.

70 - HAZARD R., CORTEGGIANI E., CORNEC A.
Action nicotinique de quelques esters du diéthylaminoéthanol.
Compte-rendu des Séances et Mémoires de la Société de Biologie 1949 - tome 143 - pp.605-06.

71 - HERMANN H., HICKMAN F.
The effect of mustard, on some metabolic processes in the cornea.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1948, 82, 251-260 - 612.

72 - HERVIEUX M., TESSIER
Quelques observations d'exposition et d'intolérance aux dérivés vinyliques et aux résines éthoxyliques.
Arch. Mal. Prof. janv.fév.1959 - tome 20 - pp.61.

73 - HEYROTH
Journal Int. Hyg. Toxicology 1949 - 31 - 142.

74 - HINE C.H., KODAMA J., GUZMAN R., LOQUVAM G.
The toxicity of Allylamines.
Arch. of Envir. Health 1960 - tome I- n°4 - pp.343-352.

75 - HINE C. et all.
The toxicology of Epoxy Resins.
A.M.A. Arch. of Ind. Health. féb.1958 - vol.17 - pp.129-144.

76 - HUGEL G.
Les inhibiteurs de corrosion - cours post-universitaire de formation professionnelle des cadres.
Cours d'enseignement de la lutte contre la corrosion.

77 - HURIEZ C.
Symposium sur les dermatoses professionnelles.
Cité Hospitalière de Lille - 10-11 juin 1955.

78 - HURIEZ C. et coll.
Liste des différents réactogènes professionnels.
Ann. Derm. Syph. avr.mai 1960 - n°2 - pp.213-218.

79 - INGBERMAN A.K., WALTON R.K.
Low Toxicity of Aliphatic Amines an Cross-linking Agents for Poly-epoxy Resins.
Journ. of Polymer Science 1958 - vol. XXVIII - Issue n°117 - pp.468-472.

80 - ISOPROPYLAMINE
Chemical Safety Data Sheet - S.D. 72
Manuf. Chem. Ass. 1959.

81 - JIRAZEK Lubor., KALENSKY Jan (Prague)
Eczéma professionnel et résines (Profesionalni ekzem po epoxydovitch pryskyricich) Ceskolovenska.
Dermatologie - 1961, tome 36 - n°3 - pp.154-161.

82 - KINOSHIKA J.H.
The effect of Pontocaïne on the carbohydrate metabolism of the cornea (abstract).
Am. J. Oph. 1959 - 47-97.

83 - KIPLING M.D. (1965)
Personal communication.

84 - KOUSTOV V.V., DENISENKO A.A., CHEMIAKINE O.S.
Farmakol it Toxicol, 1960, n°2, p.174.

85 - KULAKOV A.E.
L'action de faibles concentrations d'hexaméthylènediamine sur l'organisme humain.
Gig. I.Sanit. (U.R.S.S) - 1964 - 29 - n°4 - pp.8-13.

86.- KULAKOV A.E.
Effets de faibles concentrations d'HMDA sur les animaux d'expériences dans les conditions d'une intoxication chronique par inhalation.
Gig. I.Sanit. URSS 1965 - 30 - n°5 - 15-20

87 - KYDD W.L.
Toxicity evaluation of diethylenetriamine. J.D.Res. 1960 - vol.39 n°1 pp.46-48.

88 - LECOMTE J. (Liège)
Contribution clinique et expérimentale à l'étude du rôle de l'histamine dans certains phénomènes anaphylactiques.
Rev. Belge Path. et Med. Exp. avril 1956 - tome 25 - supplément XI - monographie 136 pages.

89 - L'EPEE P., LAZARINI H.J., COUTEAUX H., N'DOKY Th.
A propos de la pathologie des éthanolamines.
Ann. Med. Leg. 1966 - 46 - pp.175-176.

90 - L'EPEE P., LAZARINI H.J., MARTIN P.L., BIREAU S.
Accident mortel lors d'une urographie intraveineuse.
Ann. Med. Leg. 1964 - 34-4- pp.351.

91 - LEVI L., MENEGHINI C.L.
Libérateurs d'histamine. Histaminémie et mastocytes circulant dans quelques dermatoses allergiques.
Gio. Ital. Derm. nov.déc. 1959 - année 94 - vol. 100 - fasc.6 - pp.613-621.

92 - LOIT A.O., FILOV V.A.
Sur la toxicité des amines aliphatiques et sa variation dans les séries homologues.
Gig. Truda; I. Prof. Zabol.8(12) 23-28 (1964).

93 - LOMONOVA G.V.
Toxicité de la cyclohexylamine et de la dicyclohexylamine -
Gig. Truda I.Prof. Zabol. (Moscou) nov. 1963 - vol.7 - n°II - pp.51-58.

94 - LONGUEVILLE R.
L'eczéma professionnel.
Extrait de "l'infirmière et l'assistante sociale". 7e année - n°1 - janv.1957.

95 - LONGUEVILLE R.
Les dermatoses professionnelles allergiques. Intérêt de l'enquête médico-technique sur le lieu du travail.
Thèse Paris 1952.

96 - LOPOUKNOVA K.A.
Affections provoquées par la triéthanolamine.
Gig. Trud. I.Prof. Zabol. Moscou URSS 1964 - avril - vol. 8 - n°4 -pp.55-57.

97 - LOWMAN R.M. et all.
The experimental production of unilateral renal artery injury and hypertension.
I) The arteriography of allylamine induced renal vascular lesions in the dog. Radiology - June 1966 - vol.85 pp.1003-1009.

98 - MAEDER E. (Zurich)
Rhinite vasomotrice par résines époxydes et durcisseurs.
Dermatologica 1964 - vol.129 - n°5 - pp.436-439.

99 - MALETTE F.S., Von HAAM E.
Studies on the toxicity and skin effects of compounds used in the rubber and plastic industries : Accelerators, activators and anti-oxydants.
Arch. Ind. Hyg. Occupational Med. 1952 - 5 - 311-317.

100 - MALTEN K.E.
Occupational Eczema in the Plastics Industry - Thesis Amsterdam 1956.

101 - MALTEN K.E., ZIELHUIS R.L.
Industrial toxicology and dermatology in the production and processing of plastics.
Elsevier Monographs on Toxic Agents - 1964 - 193 pages.

102 - MANN I.
Blue haloes in atebrin workers.
Brit. J. Ophtal. 31-I- pp.40-46 1947.

103 - MANN F.G., BAKER F.C. (1957)
Triethylenediamine (1,4-diazabicyclo [2,2,2] octane) and hexaethylene tetramine - III. Interaction of 2, 2', 2" trichlorotriéthylamine hydrochloride and dimethylamine.
J. Chem. Soc. 79 - 1881-1889.

104 - MEHL J.
Manifestations respiratoires dues aux résines "époxy". A propos d'une observation chez un peinture au pistolet.
Arch. Mal. Prof. juil.août 1967 - tome 28 - n°7-8 - pp.595-600.

105 - MELKY G.R.
Dermites provoquées par un complexe araldite avec échec de la protection par les silicones.
Bull. Soc. Derm. Syph. mai-juin 1955 n°3 - pp.333-335.

106 - MELLERIO J., WEALE R.A.
Miscellanea - Hazy Vision in Amine Plant Operatives.
Brit. J. Indust. Med. 1966 - 23 pp.153.

107 - MERCIER F., MERCIER J.
Sur l'action spartéinique expérimentale des sels du Diéthylaminoéthanol.
Compte-rendus Soc. Biol. 1946 - 140 - pp.@144-145.

108 - Mesures de prévention lors de l'emploi des résines synthétiques durcissables à basse pression -
Cahiers Suisses de la Sécurité du Travail - n°22 - juillet 1959.

109 - METHYLAMINE
Properties and essential information for safe handling and use of Methylamine.
Chemical Safedy Data Sheet SD - 57 - 1955.

110 - MEYER F., MEYER E., KERK L.
La pénétrabilité de la peau par certains véhicules aliphatiques et alicycliques.
Arzn. Forschung 1959 - juillet - année 9 - n°7 - pp.430-432.

111 - MEZENTSEVA
Gig. I. Sanit. 1956, n°10, p.47-49
Sur la toxicité de la diméthylamine.

112 - MICHEL P.J., PROST J.
A propos des accidents cutanés provoqués par l'hexaméthylènediamine (note préliminaire).
Bul. Soc. Fr. Derm. Syph. oct. 1954 - Réunion de Lyon du 18.6.1954 - n°4 - pp.385.

113 - MOE G.N., FREYBURGER
Ganglionic blocking gents.
Pharmacol. Rev. 1950 - 2 - 61-95.

114 - NEGRI R.
Pathologie des matières plastiques dans l'industrie automobile.
Arch. Mal. Prof. 1959 - tome 20 - n°1 pp.7.

115 - OLTRAMARI M.
Troubles digestifs et respiratoires lors de l'utilisation des résines époxyliques. (Araldite)
Rev. Lyon Med. 1961 - 10 - 19 - pp.1185-1192.

116 - OSIN CEVA (V.P.), KULAKOV (A.E.), BONASHEVSKAYA (T.I), KOLBASOVA (O.V)
Etudes morphologiques de l'action de l'hexaméthylènediamine chez les rats albicans.
Gig. I.Sanit. URSS 1966 - 21-2- 89/91.

117 - PAIST S.S.
La pollution de l'air et les méthylamines. Industr. Water Waskes. U.S.A. 1961 - 6 - n°26 - pp.158-161.

118 - PALIAGA G.P.
Cheratite versicolare intraepitheliale "da solventi".
Bollettino d'Oculistica - 1958 - 37 - 8 - pp.624-635.

119 - PALLADE S., DOROBANTU M., ROTARU G., GABRIELESCU E.
Etude expérimentale de l'intoxication par l'épichlorhydrine.
Arch. Mal. Prof. 1967 - 28 (6) - juin 505-516.

120 - PALLADE S., DOROBANTU M.,GABRIELESCU E.
ibid 1968 - 29 (12) pp.679-688.

121 - PARDO, MENDEZ, VARGAS, CATO, LAGURA
Pharmacologic action of Ethyl, Methyl, Iso octenyl Amine (E.M.O.A.).
Jour. Pharmacol. Exptl. Ther 1956 - 116 - pp.377-386.

122 - PASTEUR VALLERY RADOT, WOLFROMM R., CHARPIN J., HALPERN B.N.
Maladies allergiques - 1963 - pp.697-698.

123 - PETIT A.
La triméthylamine au point de vue chimique et pharmaceutique.
Thèse de Pharmacie - Paris 1873.

124 - PETIT J.M., TROQUET J., MELON J.
Influence des émanations provenant de la manipulation des résines éthoxyliques sur les voies respiratoires.
Arch. Mal. Prof. 1961 - tome 22 - n°12 - pp.718-725.

125 - PLETSCHER A., SCHUPPLI R., REIPERT R.
Uber Gesundhertss-chäden durch gieszharze, Ztschr.
Unfallmed u. Berufskrankh 1954 - 47-163.

126 - PLUMMER A.J., SCHNEIDER J.A., BARRET W.E.
A series of tris (Dialkyl-aminoalkyl) amines with ganglionic blocking activity.
Arch. intern.pharmacodynamie 1954 - 97 - 1612.

127 - POZZANI U.C., CARPENTER C.P.
Arch. Ind. Hyg. occupational Med. 1954, 10 - 3 - 223.
SAX, N.I - Handbook of Dangerous Materials - New-York - Reinhold.

128 - Prévention - Hygiène et Sécurité dans la fabrication et la manipulation de l'éthylène diamine.
Protection Civile et Sécurité Industrielle n°142 - avril 1966 - pp.39-40.

129 - PREYSS J.
Eczémas provoqués par la graisse à traire.
Berufdermatosen - 1958 - 6 - n°5 - pp.287-290.

130 - RECHENBERGER J.
Journal Physiol. Chem. 1940 - 265-277.

131 - SANS G., LESAGE R.
dermatoses dues aux résines éthoxyliques. Séquelles éventuelles et problèmes de l'indemnisation légale.
C.A.M.I.P. 1963 - n°II - pp.17-23.

132 - SCHMIDT G.
Eczéma de contact à l'éthylène-diamine par manipulation d'aminophylline chez le personnel soignant.
Dermatologische Wochenschrift 1963 - tome 148 - pp.588.

133 - SECRETAN M.
Les accidents au cours des urographies intra-veineuses.
Journ. Belge Radiologie - 1956 -39 - I - pp.76.

134 - SENGEL D.
Eczéma de contact par sensibilisation de groupe à la pipérazine (diéthylène-diamine) chez le personnel soignant.
Thèse Médecine - Strasbourg 1962.

135 - SHUMSKAYA N.I.
Toxicité d'une polyéthylène polyamine.
Toksikol. Novykh. Prom. Khim. Veshest.
1963 (5) - pp.35-44.

136 - SIBOULET M.A.
Essai de prévention des accidents cutanés dûs à l'araldite par les silicones (crèmes et aérosols).
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1954, tome 61, n°5 - pp.535-538.

137 - SIDI E.
Difficultés actuelles d'interprétation des tests épicutanés dans l'étude des dermites de contact.
Med. Hyg. (Genève) 18.1.1961 - tome 19 n°486 - pp.41-42.

138 - SIDI E., ALBAMARY C. LONGUEVILLE R.
Dermites de la face dues aux vapeurs industrielles.
Arch. Mal. Prof. 1951, tome 12, n°5, pp.573-575.

139 - SIDI E., HUERRE J.
Rôle des accélérateurs dans les dermites du caoutchouc.
La Semaine Médicale 2.11.1952 - année 28 - n°40 - pp.693-694.

140 - SIDI E.
Tolérance et intolérance aux produits cosmétiques.
Clinique et laboratoire - Masson 1955.

141 - SIDI E., LONGUEVILLE R., HINCKY M.
Occupational eczema an therapists
Reprinted from Occupational Allergy.
1958 - H.E. STENFERT KROESE N.V.
(Leiden).

142 - SIDI J.
Les épidermo-réactions - leur intérêt dans le diagnostic et la thérapeutique des eczémas de cause externe.
Sem. Hôp. Paris 18.5.1959 - n°41 - pp.1749 - S.P. 375.

143 - SMAGGHE G.
Incidents oculaires par la tétraméthyl-butane-diamine.
Arch. Mal. Prof. 1967 - 28 - 4-5 pp.457-458.

144 - SMYTH H.S. and Co.
Range Finding Toxicity Data : List VI - American Industrial Hygiene Association Journal - vol. 23 - fasc.2 - 1962 - pp.95-108.

145 - SMYTH H. and CARPENTER C.P.
The place of the range finding tests in the industrial toxicology laboratory.
J. Indust. Hyg. Toxicol. 1944 - 26- 269.

146 - SPAETH G., Irving H. LEOPOLD
Ocular toxicity of Diethylaminopropyl-amine.
Amer. Journ. Opht. 1964 - 57 - 4 pp.632-639.

147 - SUTTON W.L.
Aliphatic and alicyclic amines in industrial hygiène and toxicology - vol.II - F.A.PATTY - pp.2037-2067.

148 - SY J.
Eczéma professionnel dû aux résines époxydes et particulièrement aux araldites. Etude d'observations recueillies

pendant 11 ans dans un service de l'hôpital St.Louis.
Thèse Médecine Paris 1967.

149 - TABOR C.W. et ROSENTHAL
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1956 - 116 - 139.

150 - TAIEB H.
Place des tests d'allergologie aux produits cosmétologiques dans la pratique dermatologique.
Gazette Médicale de France 1967 - tome 72 - n°23 - pp.4083-4087.

151 - TARA S.
Les résines époxy.
Arch. Médico-chirurgicales de Normandie. 1959 - n°84 - pp.31-38.

152 - THIERS H.
Les cosmétiques.
Pharmacologie et Biologie - Masson 1962.

153 - THIERS H., MOULIN G., CUFFIA Ch.
La nocivité des tensio actifs.

154 - TOLOT F., BRESSON J.R., DHERS V., BEAUPERE A.
Manifestations pharyngées d'origine allergique probable - rôle de la mousse de polyuréthane.
Arch. Mal. Prof. 1961 - tome 22 - séance du 22 avr.1960 - Soc. Med. Trav. Lyon.

155 - TOLOT F., COLIN M., SOUBRIER R.
Asthme et Araldite.
Arch. Mal. Prof. 1961 - tome 22 - pp.162-163.

156 - TREON J.F., SIGMON H., KUTZMILLER K.V., HEYROTH F.F.
Réactions physiologiques des animaux soumis à l'inhalation de vapeurs de di-isopropylamine.
Journ. Ind. Hyg. Tox. 1949 - tome 31 - pp.142.

157 - TRUHAUT R.
Les limites tolérables pour les substances toxiques dans l'industrie.
Arch. Mal. Prof. 1965 - tome 26 - n°1-2 - pp.41-58.

158 - TZANCK A., SIDI E.
Statistiques des dermatoses allergiques étudiées au laboratoire des tests de l'hôpital Saint-Louis durant les années 1949 - 1950 - 1951.
Sem. Hôp. Paris nov. 1952 - année 28 - n°81 - pp.3267-3269.

159 - TZANCK A., SIDI E., ALBAHARY C., LONGUEVILLE R.
Les dermatoses allergiques professionnelles. Importance de l'interrogatoire, de l'enquête sur place et des tests.
Arch. Mal. Prof. 1952 - tome 13 - n°[illegible] - pp.153-659.

160 - VALETTE G., LECLERCQ R., LONGUEVILLE R., LACHARTRE P., LACHARTRE M., STANKOFF M., FROIDEVAUX E.
Dermopharmacie et Cosmétologie. Textes de conférences prononcées à l'Institut Pasteur de Paris - 1959.

161 - Valeurs limites de concentration des substances toxiques dans l'air.
Revue du Praticien supplément 11.10.67 tome XVII, n°25.

162 - VASILIEVA O.G.
Gig. I. Sanit. 1955 - n°4 - p.28.

163 - WATROUS R.M., MARTIN J.K., SCHULZ H.N.
A propos de deux amines tertiaires chlorées et de la toxicité de leur emploi industriel.
Industrial Medicine 1948 - tome 17 - pp.237.

164 - WILLIAMS R.T.
Detoxication mechanisms second edition 1959 - Wiley New-York.

165 - ZIELHUIS R.L.
Systemic Toxicity from Exposure to Epoxy Resins, Hardeners and Styrene.
Journ. Occup. Med. 1961 - vol.3 - n°1 - pp.25-29.

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

Pages

INTRODUCTION 17

CHAPITRE 1er - Notions physiques et chimiques concernant les amines aliphatiques en rapport avec la pathologie 19

CHAPITRE 2 - Actions Physiopathologiques des amines aliphatiques sur l'animal 35

1 - Toxicité expérimentale des amines aliphatiques 36
2 - Effets physiologiques des amines aliphatiques 53
3 - Métabolisme des amines aliphatiques 61

CHAPITRE 3 - Accidents cutanés provoqués par les amines aliphatiques 65

- Le cas particulier de l'allergie aux éthanolamines 77
- L'allergie aux éthylèneamines 92
- Accidents allergiques dans l'industrie des plastiques 96

Pages

CHAPITRE 4 - Accidents oculaires provoqués par les amines aliphatiques 109

CHAPITRE 5 - Manifestations respiratoires dues aux amines aliphatiques 131

CHAPITRE 6 - Autres manifestations dues aux amines aliphatiques 139

CHAPITRE 7 - Prévention des accidents provoqués par les amines aliphatiques 141

CHAPITRE 8 - Législation du travail 147

CHAPITRE 9 - Toxicologie chimique des amines aliphatiques 151

CONCLUSIONS 167

INDEX 171

BIBLIOGRAPHIE 177

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-